

Der Einfluss des Blutglukosespiegels auf den frühen  
intensivmedizinischen Verlauf und der Benefit einer intensivierten  
Insulintherapie bei Patienten mit mittelschwerem und schwerem  
Schädel-Hirn-Trauma

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät  
der Universität Leipzig

eingereicht von: Martina Bötzel  
Geburtsdatum/Geburtsort: 13.02.1986 in Nordhausen

angefertigt an: Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie

Betreuer:  
Prof. Dr. med. J. Meixensberger, Universität Leipzig, Direktor der Klinik für Neurochirurgie  
Priv.-Doz. Dr. med. habil. Ch. Renner, Städtisches Klinikum Dessau, Klinik für Neurochirurgie

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 21.03.2017

# **INHALTSVERZEICHNIS**

<b>BIBLIOGRAPHISCHE BESCHREIBUNG.....</b>	<b>V</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>VI</b>
<b>1 EINFÜHRUNG.....</b>	<b>1</b>
1.1 SCHÄDEL-HIRN-TRAUMA – DEFINITION UND EINTEILUNG .....	1
1.2 SCHÄDEL-HIRN-TRAUMA – EPIDEMIOLOGIE .....	2
1.3 PATHOPHYSIOLOGISCHER HINTERGRUND DES SCHÄDEL-HIRN-TRAUMAS.....	4
1.4 KLINIK, MONITORING UND THERAPIE – EIN ÜBERBLICK.....	7
1.5 FRAGESTELLUNG UND ZIEL DER ARBEIT .....	8
<b>2 MATERIALIEN UND METHODIK .....</b>	<b>11</b>
2.1 STUDIENDESIGN.....	11
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	11
2.1.2 Studienende .....	12
2.1.3 Erfasste Parameter .....	12
2.2 PATIENTENMANAGEMENT .....	14
2.3 BLUTZUCKERMANAGEMENT .....	15
2.3.1 Insulinschema bei konventioneller Insulintherapie .....	15
2.3.2 Insulinschema bei intensivierter Insulintherapie .....	15
2.4 DATENERFASSUNG .....	15
2.5 METHODENBESCHREIBUNG – AREA UNDER THE CURVE .....	16
2.6 STATISTISCHE ANALYSE.....	18
<b>3 ERGEBNISSE .....</b>	<b>20</b>
3.1 PATIENTENCHARAKTERISTIK/DEMOGRAPHIE.....	20
3.1.1 Vor Matching.....	21
3.1.2 Nach Matching .....	21
3.2 INTENSIVVERLAUF UND OUTCOME .....	23
3.2.1 Verlaufsparemeter .....	23
3.2.2 Outcome-Messwerte.....	24
3.3 AUSWIRKUNGEN DER EINGANGSVARIABLEN AUF INTENSIVVERLAUF UND OUTCOME.....	26
3.4 EINFLUSS VON HÖHE UND DAUER DER HYPERGLYKÄMIE AUF INTENSIVVERLAUF UND OUTCOME .....	32
3.4.1 Einfluss auf die Beatmungsdauer .....	34
3.4.2 Einfluss auf den Gesamt-SAPS II .....	35
3.4.3 Einfluss auf die Dauer bis zur Oralisierung .....	36

3.4.4	Einfluss auf das Auftreten von Infektionen.....	37
3.4.5	Einfluss auf den intrakraniellen Druck.....	39
3.4.5.1	ICP-Sondenliegedauer in Abhängigkeit von der Blutzuckerfläche.....	39
3.4.5.2	Zusammenhang zwischen Hirndruckfläche und Blutzuckerfläche.....	40
3.4.5.3	Diabetiker versus Nicht-Diabetiker.....	42
3.4.6	Einfluss auf die Notwendigkeit einer Dekompressionskraniektomie.....	43
3.4.7	Einfluss auf die Dauer der Intensivbehandlung.....	44
3.4.8	Einfluss auf das Outcome.....	46
3.4.8.1	Glasgow Outcome Score.....	46
3.4.8.2	Modified Rankin Scale.....	47
3.5	METHODENVERGLEICH.....	49
3.5.1	Güte der Therapie.....	49
3.5.2	Kontrollierte Beatmung.....	50
3.5.3	Gesamt-SAPS II.....	51
3.5.4	Dauer bis zur Oralisierung.....	52
3.5.5	Auftreten von Infektionen.....	53
3.5.6	Hirndruckmanagement.....	54
3.5.6.1	Demographie.....	54
3.5.6.2	Vergleich des intrakraniellen Druckes.....	55
3.5.7	Notwendigkeit einer Dekompressionskraniektomie.....	56
3.5.8	Intensivbetreuung und Krankenhausliegedauer.....	57
3.5.9	Outcome.....	57
3.5.9.1	Glasgow Outcome Score.....	57
3.5.9.2	Modified Rankin Scale.....	59
3.6	HYPOGLYKÄMIE.....	60
3.7	SCHWERE HYPERGLYKÄMIE.....	61
3.8	ABHÄNGIGKEIT DES OUTCOMES.....	62
3.8.1	Initial- und Verlaufsparemeter.....	62
3.8.2	Multiple lineare Regressionsanalyse.....	64
3.8.2.1	Einfluss der Initialparameter.....	64
3.8.2.2	Interaktion von Glasgow Coma Score und Blutzuckerfläche.....	66
3.8.2.3	Einfluss der Verlaufsparemeter.....	67
3.8.2.4	Zusammenfassung der relevanten Initial- und Verlaufsparemeter.....	68
3.9	ABHÄNGIGKEIT DES HIRNDRUCKES.....	70
3.9.1	Multiple lineare Regressionsanalyse.....	72
3.9.1.1	Einfluss der Initialparameter.....	72
3.9.1.2	Einfluss der Verlaufsparemeter.....	72
3.10	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE.....	74
3.10.1	Patientencharakteristik/Demographie.....	74

3.10.2	Intensivverlauf und Outcome .....	74
3.10.3	Auswirkungen der Eingangsvariablen auf Intensivverlauf und Outcome.....	74
3.10.4	Einfluss von Höhe und Dauer der Hyperglykämie auf Intensivverlauf und Outcome...	75
3.10.5	Methodenvergleich .....	77
3.10.6	Abhängigkeit des Outcomes.....	78
3.10.7	Abhängigkeit des intrakraniellen Druckes .....	79
<b>4</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>80</b>
4.1	PATIENTENCHARAKTERISTIK/DEMOGRAPHIE .....	81
4.2	MATERIAL UND METHODIK.....	83
4.3	AUSWIRKUNGEN VON HÖHE UND DAUER DER HYPERGLYKÄMIE AUF INTENSIVVERLAUF UND OUTCOME .....	85
4.3.1	Einfluss auf allgemeine intensivmedizinische Parameter .....	85
4.3.2	Einfluss auf den intrakraniellen Druck und das Outcome.....	86
4.4	VERGLEICH BEIDER THERAPIEGRUPPEN .....	88
4.4.1	Methodische Aspekte .....	88
4.4.2	Klinische Aspekte.....	89
4.5	HYPOGLYKÄMIE .....	90
4.6	ABHÄNGIGKEIT DES OUTCOMES .....	92
4.7	ABHÄNGIGKEIT DES HIRNDRUCKES .....	94
4.8	ZUSAMMENFASSUNG .....	94
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>97</b>
	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>A</b>
	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>G</b>
	<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>I</b>
	<b>ANLAGEN .....</b>	<b>N</b>
	PATIENTENDATENBLATT .....	N
	TABELLEN.....	O
	SAPS II – SCORE .....	P
	VOTUM DER ETHIKKOMMISSION .....	Q
	<b>ERKLÄRUNG ÜBER DIE EIGENSTÄNDIGE ABFASSUNG DER ARBEIT .....</b>	<b>S</b>
	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>T</b>
	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>V</b>

---

## **BIBLIOGRAPHISCHE BESCHREIBUNG**

Bötel, Martina

Der Einfluss des Blutglukosespiegels auf den frühen intensivmedizinischen Verlauf und der Benefit einer intensivierten Insulintherapie bei Patienten mit mittelschwerem und schwerem Schädel-Hirn-Trauma

Universität Leipzig, Dissertation

98 S., 100 Lit., 30 Abb., 63 Tab., 4 Anlagen

Referat:

Vor dem Hintergrund der widersprüchlichen Ergebnisse neuerer Studien über die intensivierte Insulintherapie (IIT) wird mit dieser Arbeit ihr Wert speziell für den frühen intensivmedizinischen Verlauf bei Patienten mit isoliertem mittelschwerem und schwerem Schädel-Hirn-Trauma (SHT) eruiert. Hierbei werden die Auswirkungen hyperglykämischer Stoffwechselsituationen im Sinne der Stresshyperglykämie auf den Intensivverlauf und das Outcome untersucht sowie die konventionelle mit der intensivierten Insulintherapie bezüglich dieser Parameter verglichen. Dabei wurden sowohl Diabetiker als auch Nichtdiabetiker in die Untersuchungen eingeschlossen. Erstmals werden die Abweichungen der Blutzuckerwerte in integraler Form als „Area under the Curve“ (AUC) dargestellt. Besonderes Augenmerk gilt den Einflüssen des Blutzuckers auf den intrakraniellen Druck (ICP). In den Analysen finden Verlaufsparemeter wie die kontrollierte Beatmungsdauer, der SAPS II, die Dauer bis zur oralen Nahrungsaufnahme, Infektionsereignisse und speziell neurochirurgische Parameter wie die Notwendigkeit einer operativen Hirndruckentlastung oder die Messdauer der Hirndrucksonde Berücksichtigung. Der Einfluss verschiedener Initialparameter wird in adjustierten Analysen berücksichtigt, da das ursprünglich inhomogene Patientenkollektiv bezüglich Alter und Geschlechterzugehörigkeit 1:1 gematcht wurde. Es werden Ansatzpunkte möglicher Therapieoptionen untersucht, vor allem in Hinblick auf bestimmte Subgruppen. Ferner wird versucht, die Frage nach der Umsetzbarkeit und Praktikabilität der intensivierten Insulintherapie im klinischen Alltag der intensivmedizinischen Betreuung schädelhirntraumatisierter Patienten zu klären und die konkreten Vorteile als auch Risiken darzustellen. Hier wird besonders auf hypoglykämische Ereignisse Bezug genommen. Es werden Perspektiven möglicher Therapieregime und deren Vor- und Nachteile dargestellt.

Ein optimaler Blutzuckerbereich in Verbindung mit zuverlässigen Algorithmen zur Blutzuckereinstellung konnte nicht gefunden werden. Daher sind weitere Untersuchungen gerechtfertigt.

## **ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

AUC	Area under the Curve (Fläche)
AUC-BG	Area under the Curve der Blutglukose (Blutzuckerfläche)
AUC-ICP	Area under the Curve des Hirndrucks (Hirndruckfläche)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
B	Regressionskoeffizient
BZ	Blutzucker
CBF	Cerebral blood flow - zerebraler Blutfluss
CBV	Cerebral blood volume - zerebrales Blutvolumen
cCT	Craniale Computertomographie
CIT	Konventionelle Insulintherapie
CPP	Cerebral perfusion pressure - zerebraler Perfusionsdruck
CTG	Gruppe mit konventioneller Insulintherapie
CVR	Cerebrovascular resistance - zerebrovaskulärer Widerstand
DGNC	Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie
GCS	Glasgow Coma Score, Glasgow Coma Scale
GOS	Glasgow Outcome Score, Glasgow Outcome Scale
ICD10	International classification of diseases – Version 10
ICP	Intracranial pressure - Intrakranieller Druck/Hirndruck
IIT	Intensivierte Insulintherapie
IITG	Gruppe mit intensivierter Insulintherapie
ITS	Intensivstation
KI	Konfidenzintervall
MAP	Mean arterial pressure - mittlerer arterieller Blutdruck
mRS	modified Ranking Scale
n.s.	nicht signifikant
OR	Odds ratio; Quotenverhältnis, Chancenverhältnis
p	p-Wert (Irrtumswahrscheinlichkeit)
r	Korrelationskoeffizient
R <sup>2</sup>	Bestimmtheitsmaß
RW	Referenzwert
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
SD	Standard Deviation - Standardabweichung
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
$\chi^2$ -Test	Chi-Quadrat-Test; mathematisches Testverfahren in der Statistik, Hypothesentest

# 1 EINFÜHRUNG

## 1.1 SCHÄDEL-HIRN-TRAUMA – DEFINITION UND EINTEILUNG

Das Schädel-Hirn-Trauma (SHT) wird definiert als die Folge einer äußeren direkten oder indirekten Gewalteinwirkung auf den Schädelknochen, die darunterliegenden Strukturen der Hirnhäute, der Hirngefäße und des Gehirns selber mit seinen primären und sekundären Verletzungsfolgen. Als primäre Verletzungsfolgen bezeichnet man die Schädigungen, welche direkt durch die Gewalteinwirkung entstehen. Diese sind letztendlich nicht zu verhindern und bedürfen häufig einer chirurgischen Intervention. Als sekundäre Verletzung bezeichnet man eine zusätzliche Schädigung des Gehirns infolge einer zerebralen Minderperfusion und/oder Minderoxygenierung. Diese können Folge einer Trauma-bedingten, intrakraniellen Drucksteigerung sein oder Folge extrakraniell begründeter Beeinträchtigungen der Vitalparameter. Da der sekundäre Hirnschaden prognostisch relevant und prinzipiell beeinflussbar ist, kommt ihm in der Akuttherapie ein besonderer Stellenwert zu.

In der Vergangenheit gab es viele unterschiedliche Scores, um das SHT zu definieren oder es nach seiner Schwere und Ausprägung einzuteilen. Begriffe wie Commotio, Compressio und Contusio sind häufig zu ungenau und geben die Komplexität des Verletzungsmusters auch in prognostischer Hinsicht oft nicht richtig wieder. Zwar wird in Studien beschrieben, dass die Dauer der Bewusstlosigkeit die Schwere des SHT bestimmt (Rickels, 2009), doch ist aktuell der Glasgow Coma Score (GCS) die international anerkannte Basis der Schweregradeinteilung (Tabelle 1.1) (Teasdale and Jennett, 1974).

Tabelle 1.1: Glasgow Coma Score (Teasdale and Jennett, 1974)

Zu bewertende Reaktion	Beobachtete Reaktion	Punkteskala
<b>Augenöffnen</b>	spontan	4
	auf Aufforderung	3
	auf Schmerzreiz	2
	kein Augenöffnen	1
<b>Beste sprachliche Antwort</b>	voll orientiert, prompt	5
	unvollständig, orientiert	4
	verwirrt	3
	unverständliche Laute	2
	keine	1
<b>Beste motorische Reaktion</b>	gezielt auf Aufforderung	6
	auf Schmerzreiz gezielte Abwehrreaktion	5
	auf Schmerzreiz ungezielte Abwehrreaktion	4
	auf Schmerzreiz Beugesynergismen	3
	auf Schmerzreiz Streckesynergismen	2
	keine Bewegung	1

Der GCS nimmt Bezug auf das Augenöffnen, die beste sprachliche sowie beste motorische Antwort. Der Maximalscore ist 15, minimal werden drei Punkte vergeben. Trotz einiger Kritikpunkte an der Vollständigkeit und Objektivität der Reaktionsprüfung hat sich der GCS in der Praxis bewährt. Er gilt als vergleichbares Verständigungsmittel und dient der schnellen neurologischen Einschätzung des Verletzten hinsichtlich der Schwere des erlittenen SHT (Renner und Meixensberger, 2007) sowie der Prognose (Narayan et al., 1981). Nach dem GCS wird das Schädel-Hirn-Trauma in drei Schweregrade eingeteilt (Tabelle 1.2).

Tabelle 1.2: Schweregradeinteilung des SHT nach GCS

Schweregrad	GCS
Schweres SHT	3 – 8
Mittelschweres SHT	9 – 12
Leichtes SHT	13 – 15

Zur Beurteilung des Bedrohungspotentials weist der Glasgow Coma Score eine Schwäche auf; da nicht selten eine Diskrepanz zwischen dem GCS und der tatsächlichen Pathologie bestehen kann. Der GCS gibt immer eine Momentaufnahme des klinischen Zustandes des Patienten wider, die sich auf Grund einer nicht selten hohen Dynamik der intrakraniellen pathologischen Verhältnisse schnell ändern kann. Es ist daher unerlässlich den GCS bei einem schädelhirntraumatisierten Patienten sequenziell zu erheben.

## 1.2 SCHÄDEL-HIRN-TRAUMA – EPIDEMIOLOGIE

Schädel-Hirn-Verletzungen nehmen in den letzten Jahren wieder kontinuierlich an Häufigkeit zu und rücken somit vermehrt in das Betrachtungsfeld des Klinikalltags (Tabelle 1.3).

Tabelle 1.3: Intrakranielle Verletzungen - Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 mit der ICD10 S06, Anzahl (Statistisches Bundesamt, <http://www.destatis.de>.)

ICD10	2014	2013	2012	2011	2009	2007	2005
<b>S06 Intrakranielle Verletzung</b>	267.186	256.875	254.594	247.179	240.576	220.536	203.784
<b>S06.0 Gehirnerschütterung</b>	219.950	212.886	212.400	206.752	200.932	186.325	171.971
<b>S06.5 Traumatische subdurale Blutung</b>	19.327	18.001	16.912	15.862	15.569	12.696	11.676
<b>S06.6 Traumatische subarachnoidale Blutung</b>	12.623	11.192	10.272	9.504	8.040	5.679	4.503

Die Tabelle bezieht sich auf alle Altersgruppen, beide Geschlechter, alle Fälle in Deutschland. Stand 26.05.2015.



Während 2005 deutschlandweit 203.784 Fälle mit der ICD10 Verschlüsselung S06 registriert wurden, waren es im Jahr 2014 schon 267.186. Das bedeutet eine Zunahme der Fallzahl um ca. 31%. Generell ist der Sturz bei Freizeitunfällen als Ursache für das Schädel-Hirn-Trauma führend. Bemerkenswert ist, dass trotz steigender Anzahl der Hirnverletzungen, die Mortalitätsrate auf Grund intrakranieller Verletzungen in den letzten Jahrzehnten deutlich abgenommen hat. Waren es laut Destatis 1980 noch 8.013 verstorbene Patienten, konnte im Jahr 2014 ein Rückgang auf 5.995 Fälle verzeichnet werden (Statistisches Bundesamt, <http://www.destatis.de>. Stand 17.06.2015).

Die Ursache für diese positive Entwicklung dürfte vielschichtig und komplex sein. Ein wesentlicher Grund hierfür ist sicher in den verbesserten Präventionsmaßnahmen zu sehen. Des Weiteren sind sicherlich gerade in den letzten 15 Jahren Fortschritte in der Rehabilitation ein weiterer Grund für den Rückgang. Darüber hinaus hat sich die prähospitalen und hospitalen Akutversorgung der Patienten durch die Anwendung von Standards und Leitlinien erheblich verbessert. In diesem Zusammenhang ist es als großer Fortschritt anzusehen, dass 2007 von der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC) in Leipzig Leitlinien für das Schädel-Hirn-Trauma erarbeitet wurden. Sie sind als AWMF-Leitlinien veröffentlicht (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S2e-Leitlinie: Schädel-Hirn-Trauma im Erwachsenenalter, 02.12.2015).

Im Jahre 2008 entstanden in Deutschland 1,273 Milliarden Euro Krankheitskosten allein für den Krankenhausaufenthalt und die Behandlung von Verletzungen des Kopfes (Statistisches Bundesamt, <http://www.destatis.de>. Stand 20.05.2015). Das entsprach 0,50% der Gesamtkrankheitskosten. Dabei waren die gesamtgesellschaftlichen/volkswirtschaftlichen Kosten noch nicht berücksichtigt.

Hiermit wird deutlich, dass das Schädel-Hirn-Trauma eine gewichtige Behandlungsdiagnose darstellt, deren Auswirkungen auf das Gesundheitssystem eine große Bedeutung hat.

### 1.3 PATHOPHYSIOLOGISCHER HINTERGRUND DES SCHÄDEL-HIRN-TRAUMAS

Hinsichtlich des Verletzungsmusters des Schädel-Hirn-Traumas sind zwei Arten von Bedeutung. Man spricht zum einen von einem fokalen Hirnschaden des knöchernen Schädels und der darunter liegenden Weichteile mit Entwicklung von Hirnkontusionen, Lacerationen und intrakranieller Blutung und zum anderen von einem diffusen Hirnschaden. Dieser ist zurückzuführen auf multidirektionale Akzelerations-Dezelerationsvorgänge mit Ausbildung multipler, großräumiger Axonschäden und/oder eines Hirnödems (Baethmann et al., 1998). Das Verständnis der Zusammenhänge der pathophysiologischen Veränderungen ist essentiell, um eine adäquate Therapie bei schädelhirnverletzten Patienten zu gewährleisten. Der primäre mechanische Schaden kann allenfalls präventiv in seinem Ausmaß beeinflusst werden. Anders verhält es sich mit dem sekundären Hirnschaden. Dieser kann und muss schon in der präklinischen Phase in seiner Ausdehnung möglichst limitiert werden (Werner und Engelhard, 2007).

Ursachen eines Sekundärschadens sind intrakranielle Druckerhöhung infolge von Blutungen und/oder Ödembildung sowie eine extrakraniell bedingte Hypotension und/oder Hypoxygenierung (McIntosh et al., 1996). Beides kann zu einer fokalen oder globalen zerebralen Minderperfusion mit Ischämie führen.

Zur Minimierung des sekundären Hirnschadens ist daher eine ausreichende Perfusion mit suffizientem, globalem zerebralem Blutfluss (CBF) essentiell. Dieser ist allerdings derzeit routinemäßig klinisch wie präklinisch noch nicht erhebbar. Mit Hilfe des zerebralen Perfusionsdrucks (CPP), der als Surrogat des CBF verwendet wird, kann jedoch die zerebrale Perfusion im klinischen Alltag günstig beeinflusst werden. Der zerebrale Blutfluss (CBF) setzt sich aus dem Quotienten vom zerebralem Perfusionsdruck (CPP) und zerebrovaskulärem Widerstand (CVR) zusammen:

$$\text{CBF} = \text{CPP} / \text{CVR}.$$

Der zerebrale Perfusionsdruck (CPP) ist direkt eine nicht messbare Größe, er lässt sich jedoch als Differenz zwischen dem mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) und dem intrakraniellen Druck (ICP) ermitteln:

$$\text{CPP} = \text{MAP} - \text{ICP}.$$

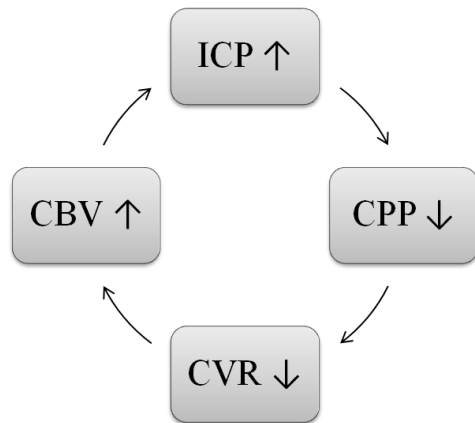


Abbildung 1: Autoregulationsbedingter Circulus vitiosus der intrakraniellen Drucksteigerung: Steigt der ICP, sinkt demzufolge der CPP. Damit der zerebrale Blutfluss aufrechterhalten werden kann, kommt es bei intakter Autoregulation reflektorisch zur Weitstellung der Gefäße und somit zur Senkung des Gefäßwiderstandes (CVR). Das zerebrale Blutvolumen (CBV) steigt und der ICP nimmt, sich selbst verstärkend, zu. (Renner und Meixensberger, 2009)

In diesem Zusammenhang spielt auch der Begriff der Autoregulation eine entscheidende Rolle, da sich die o.g. Größen gegenseitig beeinflussen können (Abbildung 1). Unter zerebraler Autoregulation versteht man die Fähigkeit des zerebrovaskulären Systems den zerebralen Blutfluss (CBF) über einen weiten Bereich des systemarteriellen Mitteldruckes (MAP) durch Vasodilatation und Vasokonstriktion konstant zu halten. Bei einer intakten Autoregulation bleibt im Bereich des systemarteriellen Mitteldruckes von 50 mmHg bis 125 mmHg, über entsprechend

druckaktive Änderungen des Gefäßwiderstandes, der zerebrale Blutfluss (CBF) stabil (Abbildung 2). Außerhalb dieser Autoregulationsgrenzen ändert sich der zerebrale Blutfluss (CBF) in Abhängigkeit vom mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) druckpassiv:

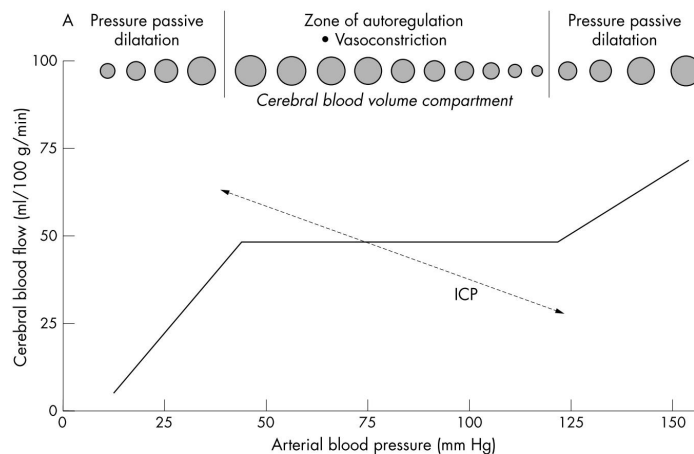


Abbildung 2: Autoregulationsmodell nach Lang: Bei intakter Autoregulation bleibt in einem MAP-Bereich zwischen 50 und 125 mmHg, über eine entsprechende druckaktive Änderungen des Gefäßwiderstandes, der CBF stabil (Lang et al., 2003).

Nicht selten ist jedoch die Autoregulation im Rahmen des Schädel-Hirn-Traumas lokal oder global gestört oder sogar komplett aufgehoben. Zu Störungen der Autoregulation kommt es infolge funktioneller oder struktureller Gewebeschädigungen. Im Falle eines durchgängig druckpassiven

Gefäßverhaltens ist praktisch keine therapeutische Beeinflussung mehr möglich. In dieser Situation kommt es zu einem Anstieg des ICP linear zum MAP (Abbildung 3).

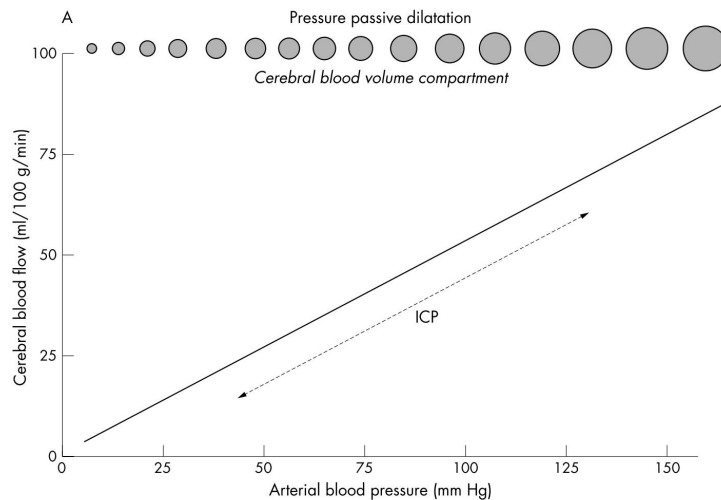


Abbildung 3: Gestörte Autoregulation: Bei gestörter Autoregulation erfolgt die Änderung des Gefäßwiderstandes druckpassiv (Lang et al., 2003).

Solange jedoch die zerebrale Autoregulation intakt ist, kann der in Abbildung 2 dargestellte Autoregulationsmechanismus genutzt werden um über Änderungen des mittleren systemarteriellen Druckes (MAP) und somit zerebralen Perfusionsdruckes (CPP) der intrakraniellen Druck (ICP) günstig zu beeinflussen (Lang et al., 2003). Die Beeinflussung dieses Regulationsmechanismus stellt einen wichtigen Therapieansatz dar.

Im Einzelfall kann zu unterschiedlichen Zeiten ein unterschiedlicher CPP erforderlich sein, um eine ausreichende Hirndurchblutung zu gewährleisten. Ursächlich scheint eine Verbesserung der autoregulatorischen Fähigkeiten durch unterschiedliche zerebrale Perfusionsdrücke, zu sein, die den Hirndruck senken und die Gewebeoxygenierung verbessern. Intrakranielle Blutungen die eine hirndruckrelevante Ausdehnung besitzen, müssen operativ schnellstmöglich entlastet werden. Somit richtet sich die Aufmerksamkeit im Zuge der konservativen Intensivtherapie auf die Prävention beziehungsweise Behandlung des operativ nicht beeinflussbaren Hirnödems. In diesem Rahmen steht die Aufrechterhaltung des zerebralen Perfusionsdruckes (CPP) als Surrogat des zerebralen Blutflusses (CBF) im Mittelpunkt.

Einen weiteren wichtigen Aspekt in der Therapie stellt die Chemoregulation dar. Sie beschreibt die reaktive Gefäßantwort auf Stoffwechselmetabolite, Sauerstoffgehalt des Blutes und Blut-pH. Demnach führen Hyperkapnie, Azidose oder Hypoxie zur Vasodilatation mit kompensatorischer Mehrdurchblutung des Hirns. Umgekehrt kommt es bei Hypokapnie oder Alkalose zur Vasokonstriktion mit Verminderung des zerebralen Blutflusses.

## 1.4 KLINIK, MONITORING UND THERAPIE – EIN ÜBERBLICK

Nach einem Schädel-Hirn-Trauma können subjektive Störungen, wie Übelkeit, Kopfschmerz, Doppelbilder und Schwindel auftreten. Blut- und Liquoraustritt sowie Sichtbarwerden von Hirngewebe zählen zu den objektiven Zeichen eines offenen Schädel-Hirn-Traumas. Im Verlauf ist ein besonderes Augenmerk auf Veränderungen der Bewusstseinslage wie auch vegetativer Reaktionen und neurologischer Ausfälle des Patienten zu richten, die Ausdruck einer hohen Dynamik des SHT sein können. Amnesie, Wachheits- und Orientierungsstörungen bis hin zum Koma sowie Krampfanfälle sind in diesem Zusammenhang von Bedeutung (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S2e-Leitlinie: Schädel-Hirn-Trauma im Erwachsenenalter. 02.12.2015). Erscheinungen dieser Art können hinweisend auf eine lebensbedrohliche Steigerung des intrakraniellen Drucks sein.

Daher ist die neurologische Untersuchung bei schädelhirnverletzten Patienten von zentraler Bedeutung. Diese ist, wie eingangs erwähnt, während der Akutversorgung im Rahmen des GCS (Tabelle 1.1, Seite 1) und der Pupillenkontrolle durchzuführen und im weiteren Verlauf regelmäßig zu wiederholen. Auf diese Art und Weise sind Vorboten einer sekundären Schädigung rechtzeitig zu erkennen. Essentiell ist ebenfalls die schnellstmögliche Feststellung und Behandlung kreislaufdepressiver Situationen, Volumenmangelzustände und Hypoxie. Sie sind ursächlich an der Entstehung zerebraler Ischämien beteiligt (Chesnut et al., 1993) und verschlechtern als unabhängige, negative Prädiktoren das Behandlungsergebnis.

Die Notwendigkeit einer frühzeitigen Indikationsstellung zu Intubation und Beatmung bei bewusstseinsgetrübten Patienten als auch generell bei Patienten mit einem  $GCS \leq 8$  soll in diesem Zusammenhang nur erwähnt werden.

Die Brain Trauma Foundation hat Empfehlungen im Sinne von Richtwerten für die präklinische und klinische Akutversorgung Schädelhirnverletzter zusammengestellt (Brain Trauma Foundation, 2007). Die Behandlung richtet sich nicht primär nach dem Schweregrad der Verletzung, sondern nach dem aktuellen, klinisch-neurologischen Befund und dessen Verlauf. Einzelheiten hierzu sind im Kapitel 2.2 auf Seite 14 aufgeführt.

## 1.5 FRAGESTELLUNG UND ZIEL DER ARBEIT

Schon 1989 stellte man einen Zusammenhang zwischen Hyperglykämie als signifikante Stressantwort und als Indikator der Schwere des Schädeltraumas her. Dabei galt der Grad der Hyperglykämie als Prädiktor für das Outcome schädelhirnverletzter Patienten (Young et al., 1989). Dass eine prolongierte Stresshyperglykämie auch negative Auswirkungen auf den Verlauf haben kann, war damals noch nicht ausreichend untersucht.

Schwere Verletzungen sind, unabhängig von einer im Vorfeld bestehenden diabetischen Stoffwechsellage, oft mit Hyperglykämie verbunden (Mechanick, 2006; Rovlias und Kotsou, 2000). Ursache ist die Stressantwort des Körpers, die sich multifaktoriell aus erhöhter Energiebereitstellung, resultierender Insulinresistenz und Konzentrationszunahme der Serulkatecholamine (McCowen et al., 2001) zusammensetzt. Ein Anstieg des Kortisolspiegels und der Zytokine, wie zum Beispiel Interleukin-6, als maßgebliche Mediatoren der Hyperglykämie (Pentelenyi und Kammerer, 1984; McClain et al., 1991) tragen ebenfalls dazu bei. In der Vergangenheit wurden die erhöhten Blutzuckerwerte als Energiequelle für den intensivierten Stoffwechsel des menschlichen Organismus während einer akuten Erkrankung interpretiert und galten somit als physiologisch und nicht besorgniserregend. Man hatte dabei den Benefit einer moderaten Hyperglykämie während der Stressantwort des Körpers im Blickfeld. Organe wie Gehirn und Immunsystem, deren Zellen zur Glukoseaufnahme kein Insulin benötigen, sollten adäquat mit Nährstoffen versorgt werden. Doch diese gesteigerte Energiebereitstellung ist keineswegs ohne negative Effekte. Bei einer retrospektiven Studie mit rund 1900 Patienten wurde gezeigt, dass die Mortalität bei Probanden mit Stresshyperglykämie gegenüber der Vergleichsgruppe mit Normalzucker um das 18fache erhöht war (Dungan et al., 2009). Langzeitauswirkungen wie die verstärkte Entwicklung von Venenthrombosen (Hermanides et al., 2009) und die Ausbildung eines Diabetes mellitus Typ II (Gornik et al., 2010), einschließlich sämtlicher Folgen, wurden jüngst beschrieben. Unabhängig vom Ausgangszustand können Multiorganversagen und Tod die Folgen sein (Lazzeri et al., 2009; Capes et al., 2001).

Eine negative Korrelation mit initial hohen Blutzuckerwerten konnte sowohl bei Patienten mit SHT (Rovlias und Kotsou, 2000; Jeremitsky et al., 2005) als auch bei chirurgischen Intensivpatienten (Bochicchio et al., 2005) gezeigt werden. Steigende Blutglukose kann nachteilige Auswirkungen auf den zerebralen Stoffwechsel haben, da sie zur Übersäuerung des Gewebes führt (Zygun et al., 2004). Azidotisches Hirngewebe ist unter anderem Ursache für höhere Mortalitätsraten nach Schädel-Hirn-Trauma (Gupta et al., 2004). Zusätzlich zeigen sich beträchtliche Infektionsraten aufgrund der Schwächung des Immunsystems sowohl durch oxidativen als auch hyperosmotischen Stress sowie durch Beeinträchtigung der Phagozytose (Otto et al., 2008).

Seit der Veröffentlichung 2001 von G. Van den Berghe et al. „Intensive Insulin Therapy in critically Ill Patients“ (Van den Berghe et al., 2001) galt es daher mittels Insulinperfusor möglichst eine Blutzuckernormalisierung mit Zielwerten von 80 - 110 mg/dl (4,4 - 6,1 mmol/l) anzustreben; da in den verschiedenen Studien gezeigt wurde, dass sich eine Normoglykämie positiv auf den

Krankheitsverlauf und das Outcome Schwerkranker auswirkt. Eine strikte Normoglykämie reduzierte die relative Mortalität und führte zum Rückgang von Morbidität, Infektionshäufigkeit und Dauer der Antibiotikatherapie bei Intensivpatienten (Grey und Perdrizet, 2004; Van den Berghe et al., 2001). Insulin dämpft die Entzündungsreaktion durch Unterdrückung pro-inflammatorischer und Stimulation anti-inflammatorischer Mediatoren (Jeschke et al., 2004) als auch durch Suppression des Akute Phase Proteins CRP (Hansen et al., 2003).

Internationale Fachgesellschaften haben daraufhin die intensivierte Insulintherapie (IIT) in ihre Leitlinien und Therapieregime aufgenommen (u.a. American Diabetes Association 2008). So wurde auch im Jahr 2008 die intensivierte Glukosekontrolle hin zu Normoglykämie als fester Bestandteil der Intensivtherapie auf der Neurochirurgischen Intensivstation der Universitätsklinik Leipzig eingeführt.

Neuere Studien zeigten im Verlauf wiederum abweichende Ergebnisse. Die gegenwärtig größte und methodisch robusteste Studie – NICE SUGAR – wurde im „New England Journal of Medicine“ publiziert (Finfer et al., 2009). Hier ist die Letalität der Patienten mit Normoglykämie signifikant höher als in der Gruppe mit einem tolerierten, leicht erhöhten Blutzucker von 140 – 180 mg/dl (7,8 – 10 mmol/l). Andere postulieren, dass eine strikte Blutzuckereinstellung bei ITS-Patienten keine verringerte Krankenhausmortalität verursachen, sondern eher zu einem erhöhten Hypoglykämierisiko führen würde (Wiener et al., 2008; Aldawood et al., 2010; Arabi et al., 2008). Aufgrund dessen wurde unter anderem die multizentrische „Glucontrol Study“ vorzeitig abgebrochen (Preiser et al., 2009).

Ein Grund für diese widersprüchlichen Ergebnisse könnte sein, dass internistische Intensivpatienten nicht von der intensivierten Insulintherapie profitieren (Vogelzang et al., 2006). Viele dieser Patienten wurden in die jüngsten Studien eingeschlossen. Sie stellten ein sehr inhomogenes Patientengut mit großer Streubreite hinsichtlich chronischer Erkrankungen und daher auch veränderten Adaptationsmechanismen bezüglich der Hyperglykämie dar. Des Weiteren spielen Unterschiede im Studiendesign eine Rolle (Van den Berghe et al., 2009; Inzucchi und Siegel, 2009). Dennoch erhärten sich die Hinweise, dass Schwerverletzte mit chirurgischen, neurovaskulären oder neurologischen Erkrankungen von einer intensivierten Insulintherapie profitieren (Van den Berghe et al., 2005; Dungan et al., 2009; Yang et al., 2009).

In dieser Dissertation wird daher die zwiespältige aktuelle Datenlage zum Anlass genommen, die Beziehungen zwischen Blutzuckereinstellung, ITS-Regime und mögliche Bedeutung des Blutglukosespiegels respektive der intensivierten Insulintherapie für Patienten mit isoliertem mittelschwerem und schwerem Schädel-Hirn-Trauma zu evaluieren.

Folgende Fragen sollten in diesem Zusammenhang untersucht werden:

- 1) Welche Auswirkungen hat die Stresshyperglykämie auf den Verlauf und das Outcome bei Patienten mit isoliertem mittelschwerem und schwerem Schädel-Hirn-Trauma?
- 2) Inwieweit hat die durch die intensivierte Insulintherapie angestrebte normoglykämie Stoffwechsellaage im Vergleich zu Patienten mit einer konventionellen Insulintherapie positive Auswirkungen auf den Verlauf und das Outcome bei Patienten mit isoliertem mittelschwerem und schwerem Schädel-Hirn-Trauma?
- 3) Werden speziell neurochirurgische Parameter wie der Hirndruck und Dekompressionskraniektomieraten positiv beeinflusst?
- 4) Ist die Rate an gefährlichen Hypoglykämien bei der intensivierten Insulintherapie erhöht?
- 5) Ist die Integration der intensivierten Insulintherapie in das intensivmedizinische Management von Patienten mit isoliertem mittelschwerem und schwerem Schädel-Hirn-Trauma möglich und sinnvoll?

Die Erkenntnisse, die über den Zusammenhang des Blutzuckers und den Verlauf beziehungsweise das Outcome von Krankheitsbildern bisher bekannt sind, basieren auf Tagesmittel- und Tageshöchstwerten der Blutglukose (Bilotta et al., 2008). Falls sich eine persistierende Hyperglykämie negativ auf den menschlichen Organismus auswirken sollte, ist diese sicherlich nicht nur von der Höhe des Blutglukosespiegels, sondern auch von der Dauer der Hyperglykämie abhängig. Mit Hilfe der Integration wurde im Zuge dieser hier vorliegenden Untersuchung daher erstmalig ein Verfahren verwendet, das nicht nur den täglichen Durchschnittswert des Blutzuckers betrachtet, sondern auch ein genaueres Abbild von Höhe und Dauer der Hyperglykämie schafft.



## 2 MATERIALIEN UND METHODIK

### 2.1 STUDIENDESIGN

Diese unizentrische, nicht randomisierte Studie, durchgeführt am Universitätsklinikum in Leipzig, umfasst zwei verschiedene Therapieformen, die bei Patienten mit mittelschwerem und schwerem Schädel-Hirn-Trauma nacheinander zur Anwendung kamen. Patienten, die sich von Mai 2005 bis Dezember 2007 auf der interdisziplinären Intensivstation befanden, wurden konventionell mit Insulin therapiert und dementsprechend gemonitort. Ab Januar 2008 wurde die intensivierete Insulintherapie aufgrund positiver Studienergebnisse (Van den Berghe et al., 2001) fest in das intensivmedizinische Therapieregime schädelhirntraumatisierter Patienten integriert. Die Therapieschemata sind unter den Punkten 2.3.1 (Seite 15) bzw. 2.3.2 (Seite 15) näher aufgeführt. Für die Studie liegt ein positives Votum der Ethikkommission der Universität Leipzig vor (Anlagen, Seite Q).

#### 2.1.1 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN

Die Studienteilnehmer mussten mit mittelschwerem oder schwerem, isoliertem Schädel-Hirn-Trauma auf die interdisziplinäre Intensivstation des Universitätsklinikums Leipzig eingeliefert und im Folgenden dort behandelt werden. Die Zuweisung erfolgte innerhalb von 24 Stunden nach Unfallereignis entweder direkt vom Ort des Unfallgeschehens, oder indirekt von den vom Unfallort nahegelegenen Krankenhäusern.

Voraussetzung zum Einschluss war ein Mindestalter von 18 Jahren und eine erwartete Mindestaufenthaltsdauer auf der Intensivstation von drei Tagen. Diabetiker und Patienten mit initial höherem Glasgow Coma Score ( $GCS \geq 8$ ) mit nachfolgender neurologischer Verschlechterung wurden ebenso einbezogen. Tabelle 2.1 fasst die Einschlusskriterien zusammen.

Tabelle 2.1: Einschlusskriterien der Studie

Einschlusskriterien der Studie	
<b>Diagnose</b>	isoliertes, mittelschweres bis schweres Schädel-Hirn-Trauma
<b>ITS-Aufenthaltsdauer</b>	$\geq 3$ Tage
<b>Alter</b>	$\geq 18$ Jahre
<b>Zuweisung Neurochirurgie Uniklinik Leipzig</b>	$\leq 24$ Stunden nach Ereigniseintritt
<b>Diabetes mellitus als Ausschlusskriterium</b>	nein
<b>Messwerte</b>	vollständig erhoben

Bei Unvollständigkeit der Messwerte kam es zum Ausschluss der Patienten. Schwangere und polytraumatisierte Unfallopfer wurden nicht zur Datenerfassung und -auswertung herangezogen. Patienten mit Eintritt des Todes innerhalb der ersten 48 Stunden ab Einlieferung und diejenigen, die ohne Sedation einen GCS von drei hatten, wurden ausgeschlossen. Fälle, bei denen ein systolischer

Blutdruck < 60 mmHg und eine Herzfrequenz < 40/min trotz Anwendung von Vasopressoren vorlag, wurden ebenso wie Patienten mit einer Sauerstoffsättigung < 90% trotz Beatmung mit FiO<sub>2</sub> 1,0 herausgefiltert. Tabelle 2.2 fasst die Ausschlusskriterien zusammen.

Tabelle 2.2: Ausschlusskriterien der Studie

Ausschlusskriterien der Studie	
<b>Diagnose</b>	leichtes SHT, Polytrauma
<b>ITS-Aufenthaltsdauer</b>	< 3 Tage
<b>Alter</b>	< 18 Jahre
<b>Zuweisung Neurochirurgie Uniklinik Leipzig</b>	> 24 Stunden nach Ereigniseintritt
<b>Schwangerschaft</b>	ja
<b>Messwerte</b>	unvollständig
<b>Eintritt des Todes</b>	innerhalb von 48 Stunden nach Aufnahme auf ITS
<b>GSC ohne Sedation</b>	3
<b>RR systolisch</b>	< 60 mmHg trotz Vasopressoren
<b>Hf</b>	< 40/min trotz Vasopressoren
<b>SO<sub>2</sub></b>	< 90% trotz 100% FiO <sub>2</sub>

### 2.1.2 STUDIENENDE

Als primäre Endpunkte wurden die Verlegung auf Normalstation aufgrund eines stabilen Allgemeinzustandes oder in ein externes Krankenhaus zur Weiterbehandlung beziehungsweise die Entlassung in die Rehabilitation und der Tod des Patienten definiert.

### 2.1.3 ERFASSTE PARAMETER

Zur Beschreibung des Aufnahmезustandes der Patienten bei Eintreffen in der Notaufnahme wurden der initiale GCS und der initiale SAPS II-Score als auch der Blutzucker ermittelt. Um möglichst vergleichbare GCS-Werte zu erhalten, wurde jener Glasgow Coma Score verwendet, den der Notarzt vorzugsweise vor Ort dokumentierte. Waren im Notarztprotokoll keine entsprechenden Eintragungen vorhanden, wurde der Score anhand anamnestischer Daten retrospektiv abgeschätzt. Der Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) ermöglicht die Einschätzung der Erkrankungsschwere intensivpflichtiger Patienten auf der Basis physiologischer Daten (Anlagen, Seite P) sowie die Berechnung des Letalitätsrisikos (Le Gall et al., 1993). Der initiale SAPS II wurde vom Aufnahmezeitpunkt bis zum Ablauf der ersten 24 Stunden für den Aufnahmetag gewertet. Die weitere tägliche Dokumentation erfolgte dann für die jeweiligen 24-Stunden-Intervalle. Ob es sich bei dem Patienten um einen Diabetiker handelte, wurde schriftlich festgehalten. Ebenso wurde dokumentiert, ob eine initiale Operation im Sinne einer Kranio- oder Kraniektomie notwendig war.

Zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs wurden während des Aufenthaltes auf der interdisziplinären Intensivstation des Universitätsklinikums Leipzig folgende Parameter registriert:

- Blutzucker und Hirndruck
- kontrollierte Beatmungsdauer in Stunden
- Dauer bis zur oralen Nahrungsaufnahme in Tagen
- Auftreten von Infektionen (Pneumonie, Sepsis, Harnwegsinfekt, Wundinfektion und andere)
- Notwendigkeit einer operativen Hirndruckentlastung (Dekompressionskraniektomie)
- SAPS II
- Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus in Tagen.

Zur Beurteilung des Entlassungszustandes von der ITS kam der Glasgow Outcome Score (Tabelle 2.3) (Jennett und Bond, 1975) sowie der modified Rankin Score zur Anwendung (Tabelle 2.4) (Rankin, 1957; Green et al., 2010).

Tabelle 2.3: Glasgow Outcome Score (GOS)  
(Jennett und Bond, 1975)

Score	Beschreibung
1	Tod
2	Wachkoma, persistierender vegetativer Zustand
3	schwere Behinderung (Hemiparese, Füttern)
4	leichte Behinderung (Bewegen Zimmerebene)
5	gute Erholung (uneingeschränkte Bewegung)

Tabelle 2.4: Modified Rankin Scale (mRS) (Rankin, 1957; Green et al., 2010)

Score	Beschreibung
0	keine Symptome
1	keine signifikanten Einschränkungen trotz Symptomen
2	Unfähigkeit alle früheren Aktivitäten auszuführen, jedoch in der Lage ohne Hilfe auszukommen
3	hilfebedürftig, jedoch gehfähig
4	Unfähigkeit ohne Hilfe zu gehen und den körperlichen Bedürfnissen ohne Hilfe nachzukommen
5	bettlägerig, inkontinent, ständig hilfebedürftig
6	Tod

## 2.2 PATIENTENMANAGEMENT

Nach Einlieferung der Patienten in das Universitätsklinikum Leipzig wurde umgehend ein cCT zur Beurteilung der Hirnverletzung und zur Aufdeckung operationsbedürftiger Pathologien durchgeführt. Ferner lag ein besonderes Augenmerk auf der Entwicklung sekundärer Hirnschäden, die sich unter anderem aufgrund von Hirnödem, Herz- oder Lungenversagen entwickeln können. Daher wurden die Patienten, in Anlehnung an das eskalierende Stufenschema der Brain Trauma Foundation (Brain Trauma Foundation, 2007), nach sorgfältiger Untersuchung wenn notwendig sediert, analgisiert und kontrolliert beatmet. Midazolam (6 – 18 mg/h) und Fentanyl (0,1 – 0,5 mg/h) setzte man als Therapie der ersten Wahl standardisiert zur Sedation und Analgesie ein. Abweichungen der standardisierten Medikation, hinsichtlich Dosierung und Präparaten richteten sich nach den individuellen Bedürfnissen des jeweiligen Patienten. Generell wurde eine Normostase angestrebt. Bei beatmeten Patienten erfolgte eine moderate Hyperventilation um den arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdruck ( $\text{paCO}_2$ ) zwischen 35 und 40 mmHg und den arteriellen Sauerstoffpartialdruck ( $\text{paO}_2$ ) zwischen 100 und 120 mmHg zu halten. Die Durchführung von Blutgasanalysen zum Ausgleich der Beatmungsparameter erfolgte im Zusammenhang mit der Blutzuckermessung routinemäßig 4-stündlich oder öfter bei klinischer Indikation wie Änderung der Beatmung oder Medikamentendosierung. Zur Verwendung kamen Multiprofile-Analysatoren der ABL 700 Serie des dänischen Unternehmens Radiometer A/S. Die Überwachung des Hirndruckes bei analgisierten Patienten erfolgte nach Implantation von Hirndruckmesssonden der Firma Codman. Man begann mit der Hirndrucktherapie bei ICP-Werten über 20 mmHg. Stieg der intrakranielle Druck trotz Sedation, Analgesie, 15-30°- Oberkörperhochlagerung sowie moderater Hyperventilation ( $30 \text{ mmHg} \leq \text{paCO}_2 \leq 35 \text{ mmHg}$ ) weiter an, wurde die Möglichkeit der Anlage einer Ventrikeldrainage geprüft und/oder hyperosmotische Lösungen appliziert (Mannitol 15%, hyperosmolare Kochsalzlösung 10%). Im Falle andauernder ICP- Erhöhung, trotz Durchführung eben genannter Maßnahmen, wurde frühzeitig die Indikation einer Dekompressionskraniektomie oder eines Barbituratkomas beziehungsweise der milden Hypothermie (32 – 35°C) geprüft. Um sekundäre hypotensive Episoden zu verhindern, zielte man im Zuge der Therapie auf eine Normovolämie ab. Der zentrale Venendruck wurde im Bereich von 6 bis 10 cmH<sub>2</sub>O konstant gehalten. In Abhängigkeit des Hirndrucks galt als Mindestwert für den mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) ein Wert zwischen 80 bis 90 mmHg, um einen suffizienten cerebralen Perfusionsdruck (CPP) zwischen 60 bis 70 mmHg, gemäß der aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (AWMF Leitlinien 2015), aufrechterhalten zu können. Bei Absinken des MAP wurde mit Hilfe moderater Volumengabe und vorrangig individuell dosierter Vasopressoren, wie Noradrenalin und/oder Dobutamin, die Kreislagsituation stabilisiert. Den Energiebedarf der Patienten setzte man mit 25 – 45 kcal pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag an. Davon sollten 50 – 70% in Form von Kohlenhydraten zugeführt werden. Ziel war es, die Nährstoffversorgung schnellstmöglich per os zu realisieren. Eine parenterale Ernährungstherapie sollte nur periinterventionell mit einem Maximum von drei Tagen durchgeführt werden.

## **2.3 BLUTZUCKERMANAGEMENT**

Das Blutzuckermanagement oblag den Intensivmedizinerinnen und erfolgte routinemäßig alle vier Stunden beziehungsweise jeweils einstündlich zu Beginn der Insulintherapie. Die regulären Blutglukosekontrollen fanden, wenn möglich, immer zu festen Zeiten statt (6 Uhr, 10 Uhr, 14 Uhr, 18 Uhr, 22 Uhr und 2 Uhr). Blutgasanalysatoren oder das krankenhouseigene Labor untersuchten die Blutproben hinsichtlich Glukosekonzentration. Die Blutzuckeranpassung wurde mittels Insulinperfusor umgesetzt. Zum Einsatz kam Insuman Rapid (40 IE/ml), Firma Aventis, verdünnt in 40 ml isotoner Kochsalzlösung (NaCl 0,9%), Firma Delta Select GmbH, mit einer Endkonzentration von 1 IE Insulin pro ml (40 IE Insuman auf 40 ml NaCl). Initial wurde die Senkung des Blutzuckers mit 2 IE/h Insulin begonnen. Nach einer Stunde passte man in Abhängigkeit vom Ansprechen beziehungsweise vom Ausgangslevel die Dosis an. Kam es zu Blutzuckeränderungen und somit zu Dosisanpassungen des Insulins, führte man innerhalb der 4-Stunden-Intervalle zusätzliche Messungen durch. Je nach Abweichung erhielten die Patienten maximal 6 - 8 IE/h Insulin.

### **2.3.1 INSULINSCHEMA BEI KONVENTIONELLER INSULINTHERAPIE**

In der historischen Kontrollgruppe wurde mit der Insulintherapie begonnen, wenn der Blutzucker den Referenzwert von 10 mmol/l (180 mg/dl) überstieg.

### **2.3.2 INSULINSCHEMA BEI INTENSIVIERTER INSULINTHERAPIE**

In der Gruppe mit intensivierter Insulintherapie erhielten die Patienten bei Überschreitung des Referenzwertes von 6,1 mmol/l (110 mg/dl) die Insulingaben per Perfusor. Der angestrebte Zielbereich der Normoglykämie wurde mit 4,4 – 6,1 mmol/l (80 – 110 mg/dl) definiert.

## **2.4 DATENERFASSUNG**

Die Datenerfassung auf der interdisziplinären Intensivstation erfolgte elektronisch. Zur Verwendung kam das Patienten-Daten-Management-System COPRA (COPRA System GmbH, Allmendweg 8, 77887 Sasbachwalden), welches 1993 in der klinischen Praxis am Universitätsklinikum Leipzig entwickelt wurde. Alle relevanten, patientenspezifischen Daten, wie beispielsweise der kardiovaskuläre Status, ICP-Werte, Beatmungsparameter wie auch Medikamentenverordnungen, Laborwerte und Blutzuckerwerte wurden automatisch online registriert oder manuell in das System eingespeist. Um die Schwere des Krankheitsverlaufs abzuschätzen, ermittelte man die notwendigen klinischen Parameter zur Erfassung des SAPS II täglich und bestimmte am Ende des ITS-Aufenthaltes den Gesamtscore. Die elektronisch gespeicherten Patientendaten wurden im Anschluss bewertet und die relevanten Daten extrahiert.

## 2.5 METHODENBESCHREIBUNG – AREA UNDER THE CURVE

Mit Hilfe der Integration wird das Ausmaß der Blutzuckerabweichung als Fläche über einem vorher definierten Referenzwert erfasst und dargestellt. Diese ergibt sich aus der Höhe der Abweichung über die Zeit (ITS-Aufenthaltsdauer in Stunden). Abbildung 4 veranschaulicht die Methode an einem fiktiven Beispiel.

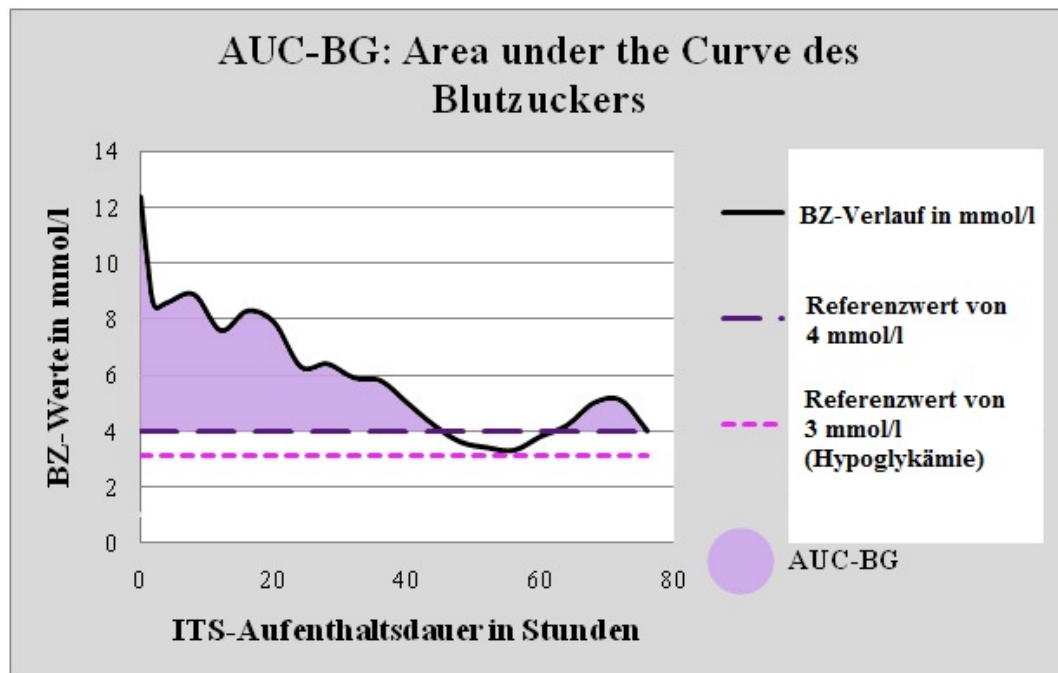


Abbildung 4: Modell der AUC-BG (Area under the Curve des Blutzuckers)

Als Referenzwert wurde ein Blutzucker von 4 mmol/l gewählt. Flächenanteile, die sich unter diesem Referenzwert befanden, gingen nicht in die Flächenberechnung ein. Folglich war es möglich, für jeden einzelnen Patienten, die Summe aller bestimmten Blutglukosewerte mit Hilfe der Integralrechnung als Fläche (Area under the Curve (AUC-BG)) darzustellen. Genau genommen hat die Fläche die Einheit  $\text{mmol/l} \times \text{h}$ . Die gesamte Blutzuckerfläche repräsentiert die Qualität der Blutglukoseeinstellung während des Aufenthalts auf der interdisziplinären Intensivstation des Universitätsklinikums. Je höher die BZ-Werte der einzelnen Messungen waren und je länger sich diese über dem Referenzwert von 4 mmol/l befanden, desto größer ist der Wert der Blutzuckerfläche (AUC-BG). Zur differenzierten Betrachtung der Blutzuckereinstellung und dessen Folgen wurden zusätzlich die Blutzuckerflächen über den Referenzwerten 7 mmol/l, 8 mmol/l und 10 mmol/l bestimmt.

Der Absolutwert der Fläche entspricht dem Maß der Abweichung. Man kann von dieser Hypothese ausgehen, da die Schädigung durch elevierte Blutzuckerwerte nicht nur von der Höhe der einzelnen Messungen, sondern auch von der Dauer der Einwirkung der hyperglykämischen Stoffwechselsituation abhängig ist. Im Folgenden wird die Fläche, die sich auf den Blutzucker der

Patienten bezieht, als AUC-BG bezeichnet. Als schwere Hypoglykämie gelten Blutglukosemesswerte  $\leq 3,0$  mmol/l (Abbildung 4).

Hinsichtlich der Hirndruckmesswerte wurde die gleiche Methode angewandt. Abbildung 5 verdeutlicht den Einsatz der Integration bei der Auswertung des ICP-Verlaufs an einem fiktiven Beispiel. Der Referenzwert betrug 20 mmHg und die sich ergebende Area under the Curve des Hirndrucks wird ebenfalls als Absolutwert angesehen. Bei Patienten, die während ihres gesamten ITS-Aufenthaltes keinen erhöhten Hirndruck aufwiesen, also nur ICP-Werte  $\leq 20$  mmHg, entstand folglich keine Fläche (AUC-ICP = 0). Im Weiteren wird die Fläche, die sich auf den intrakraniellen Hirndruck der Patienten bezieht, als AUC-ICP bezeichnet. Auch hier wurden zusätzlich zur differenzierteren Betrachtung die ICP-Flächen über den Hirndruckreferenzwerten von 25 mmHg und 30 mmHg berechnet.

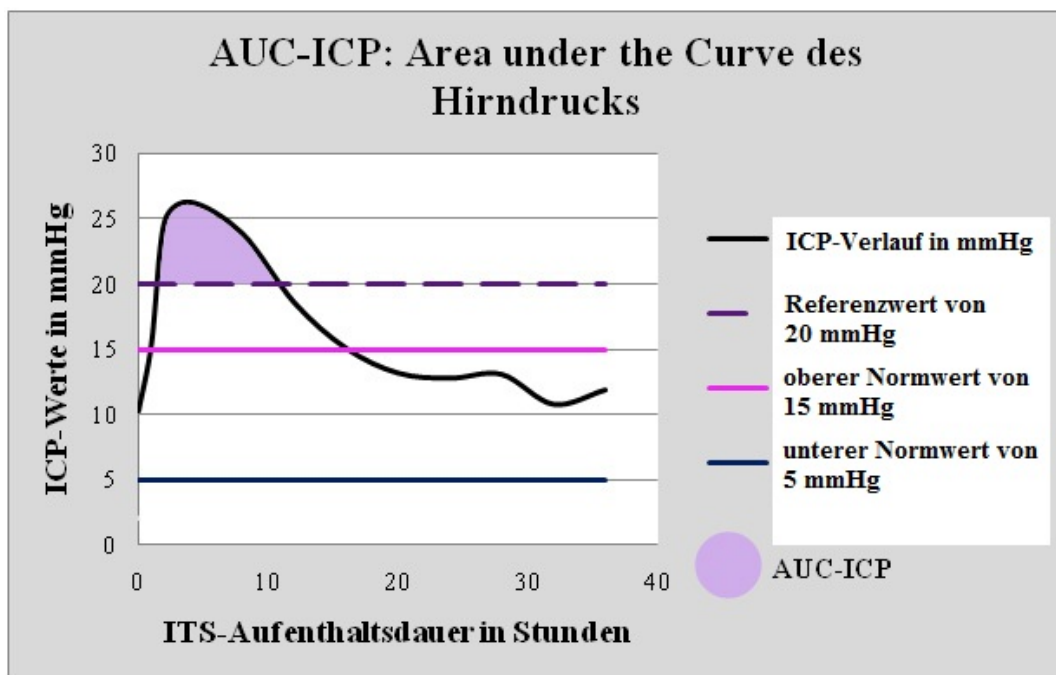


Abbildung 5: Modell der AUC-ICP (Area under the Curve des Hirndruckes); 5 bis 15 mmHg als Optimalbereich des intrakraniellen Druckes; bezieht sich auf Normwerte Erwachsener

## 2.6 STATISTISCHE ANALYSE

Alle klinischen Ergebnisse und Untersuchungsdaten wurden handschriftlich (siehe Anlagen, Patientendatenblatt, Seite N) sowie PC-gestützt dokumentiert und statistisch mit dem Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) - Programm, Version 16.0, ausgewertet.

Zur Verifizierung der Patientencharakteristik kam die Deskriptive und Explorative Datenanalyse mit Darlegung der Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung, Mediane, Absolutwerte und Prozentangaben zur Anwendung.

Zur Prüfung der Zusammenhänge zweier nominal oder ordinal skalierten Merkmale wurden Kreuztabellen zur Darstellung der Häufigkeitsverteilungen erstellt und der Chi-Quadrat-Test angewandt. Handelte es sich um eine Vierfeldertafel mit erwarteter Häufigkeit kleiner als 5, wird der exakte Test nach Fisher aufgeführt. Balkendiagramme spiegeln Häufigkeitsverteilungen in Absolutwerten graphisch wider.

Es wurden nichtparametrische, auch verteilungsfreie Tests zur Prüfung von Häufigkeitsverteilungen metrischer, unabhängiger Stichproben angewandt. Bei ihnen werden nicht die Messwerte selbst, sondern deren Rangplätze verarbeitet. Bei zwei unabhängigen Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test und bei mehr als zwei unabhängigen Stichproben der Kruskal-Wallis-Test zur Einschätzung von potentiellen Zusammenhängen im Hinblick auf die Blutzuckereinstellung, gemessen an der Area under the Curve, verwendet. Die Ergebnisse werden als Mediane, Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung, Minimum und Maximum sowie 25%- und 75%-Perzentile angegeben. In den Boxplots sind jeweils Median, Interquartilbereich (=Box) sowie der Wertebereich abgebildet, wobei Extremwerte und Ausreißer als gesonderte Punkte dargestellt werden.

Die Prüfung der Stärke der Zusammenhänge zweier Variablen erfolgte mit der Korrelationsanalyse nach Pearson. Der Korrelationskoeffizient ( $r$ )  $\geq 0,4$  beschreibt eine Korrelation und bei  $\geq 0,7$  handelt es sich um eine starke Korrelation. Die Art des Zusammenhanges wurde anschließend in Regressionsanalysen untersucht. War die abhängige Variable intervallskaliert, wurde die einfache lineare oder bei mehreren unabhängigen Variablen die multiple lineare Regressionsanalyse angewandt und die Regressionsgleichung dargestellt. Dabei gingen die unabhängigen Variablen entweder gleichzeitig oder schrittweise in die Analyse ein. Streudiagramme beinhalten die lineare Regressionsgrade; beziehungsweise Regressionsgraden für die Untergruppen nach Adjustierung bzgl. einer Variablen.  $R^2$  ist das Bestimmtheitsmaß. Diese Größe ist ein Maß für die Güte der Anpassung durch die Regressionsgrade und immer zwischen 0 und 1 gelegen.  $R^2$  beschreibt auch den Varianzanteil in Prozent, der die Streuung infolge des Zusammenhangs widerspiegelt. War die abhängige Variable dichotom, wurde die binäre logistische Regression angewandt, um Abhängigkeiten von anderen unabhängigen Variablen, die beliebiges Skalenniveau aufweisen können, zu untersuchen. Mit Hilfe der logistischen Regressionsanalyse wurde ein Modell aufgestellt, das die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten eines Ereignisses als Logarithmus des Chancenverhältnisses (OR) in Abhängigkeit von z.B. der Höhe der Blutzuckerfläche berechnet.



Da die Werte der AUC-BG mit dem Referenzwert 4 mmol/l, laut Kolmogorov-Smirnov-Test, nicht normalverteilt sind, sondern rechtsschief, erfolgte die Transformation der Werte mittels Wurzelfunktion und fortan Verwendung der wurzeltransformierten Werte. Zur Auswertung wurden nachfolgend lineare sowie logistische Regressionsanalysen durchgeführt, um Zusammenhänge zwischen Blutzucker und Verlaufsparemtern aufzuzeigen. Es wurden bei den metrischen Verlaufsparemtern stets drei Modellfunktionen gerechnet: Zum einen Anhand der Originalwerte und zum anderen anhand logarithmisch und wurzeltransformierter Werte der Verlaufsparemter. Es wurde dasjenige Modell verwendet, das (i) dem Modellansatz (lineare Funktion) eher entspricht und (ii) der Varianzgleichheit der Residuen (Homoskedasizität) eher gerecht wird. Die Hirndruckflächen (AUC-ICP) wurden auf Grund ihrer ebenfalls rechtsschiefen Verteilung mittels Logarithmierung transformiert.

Da das Patientenkollektiv beider Therapiegruppen ursprünglich ( $n = 174$ ) hinsichtlich Alter und Geschlecht signifikant voneinander differierte, wurde dieser Bias bereinigt, indem zwischen den beiden Therapiegruppen Paare mit gleichem Geschlecht und ähnlichem Alter gebildet wurden – 1:1 Matching. Ziel war die Erlangung vergleichbarer Datensätze um ein unverzerrtes Ergebnis zu erzielen. Nach Matching waren beide Kollektive ( $n = 130$ ) somit bezüglich Alter, Geschlecht, GCS initial, Blutzucker initial, SAPS II initial und Anteil der Diabetiker homogen. Nachfolgend wurde untersucht, ob die Reduktion des Patientenkollektives Auswirkungen hat, die die Ergebnisse möglicherweise verzerren. Anhand von logistischen und multiplen linearen Regressionsmodellen wurde im ursprünglichen Patientenkollektiv ( $n = 174$ ) untersucht, inwieweit Alter und Geschlecht Einfluss auf den intensivmedizinischen Verlauf und das Outcome haben. Der Vollständigkeit halber wurden zusätzlich alle relevanten Eingangsvariablen einbezogen. In den nachfolgenden Regressionsanalysen bzgl. der Auswirkung des Blutzuckers wurden die Verlaufsparemter entsprechend einflussnehmender Eingangsvariablen adjustiert. Die bildliche Darstellung erfolgte dann farblich getrennt mit den jeweiligen Regressionsgraden der Untergruppen um den Einfluss der adjustierten Variable zu berücksichtigen. Es wurde fortwährend nur mit den gematchten Datensätzen ( $n = 130$ ) gearbeitet.

Aussagen, die mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $p < 0,05$  behaftet sind, werden im Folgenden statistisch signifikant und solche mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $p < 0,001$  statistisch höchst signifikant genannt.

Eine Korrektur bezüglich multiplen Testens erfolgte wegen des explorativen Ansatzes der Studie nicht.

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 PATIENTENCHARAKTERISTIK/DEMOGRAPHIE

Ursprünglich wurden von insgesamt 174 Patienten ( $n = 65$  IITG, 109 CTG) Daten erhoben. Das Patientenkollektiv ist in den beiden Therapiegruppen jedoch nicht homogen. Um diesen Bias zu eliminieren, wurden die Patienten in Bezug auf Alter und Geschlecht 1:1 gematcht, um vergleichbare Datensätze zu erlangen und ein unverzerrtes Ergebnis zu erzielen. Entsprechend können für den Zeitraum zwischen Mai 2005 und Januar 2009 eine Anzahl von 130 Patienten in die Studie einbezogen werden. Davon wurden 65 Teilnehmer (Mai 2005 - Dezember 2007) konventionell und 65 Patienten (Januar 2008 – Januar 2009) intensiviert mit Insulin therapiert. Eingangsparameter, die Einfluss auf Verlaufparameter oder das Outcome haben, werden nach Matching des Patientenkollektives als signifikante Faktoren in den nachfolgenden Analysen berücksichtigt. Abbildung 6 verdeutlicht die Vorgehensweise der Auswertung.

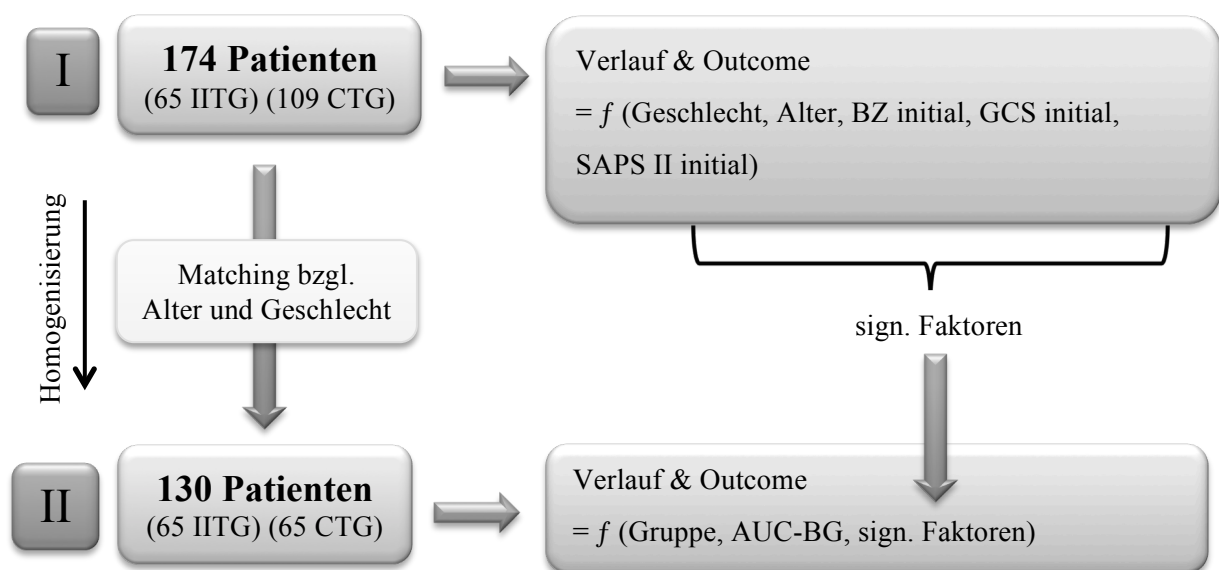


Abbildung 6: Flussdiagramm zur Vorgehensweise der statistischen Auswertung der Daten

### 3.1.1 VOR MATCHING

Die beiden Therapiegruppen (n = 65 IITG, 109 CTG) unterscheiden sich hinsichtlich Alter ( $p = 0,037$ ) und Geschlecht ( $p = 0,049$ ) signifikant voneinander. Die Studienteilnehmer der Gruppe der intensivierten Insulintherapie sind im Vergleich zur konventionell therapierten Gruppe jünger (55,2 Jahre IITG vs. 61,9 Jahre CTG) und weisen einen höheren Anteil männlicher Patienten auf (80% IITG vs. 66,1% CTG). Unterschiede in Bezug auf Anzahl von Diabetikern und der Ausgangssituation, gemessen am initialen GCS, initialem Blutzucker und SAPS II bei Aufnahme, bestehen nicht (Tabelle 3.1).

Tabelle 3.1: Demographische Daten und Patientencharakteristik gesamt – vor Matching

Eingangsparameter	Patienten gesamt (n = 174)	CTG (n = 109)	IITG (n = 65)
<b>Alter</b> [Jahre, Mittelwert $\pm$ SD]	59,4 $\pm$ 20,4	61,9 $\pm$ 19,9	55,2 $\pm$ 20,8
<b>Geschlecht männlich</b> [n, (Prozent)]	124 (71,3%)	72 (66,1%)	52 (80%)
<b>Diabetiker</b> [n, (Prozent)]	38 (21,8%)	23 (21,1%)	15 (23,1%)
<b>GCS initial</b> [Mittelwert $\pm$ SD]	8,3 $\pm$ 4,2	8,2 $\pm$ 4,1	8,6 $\pm$ 4,2
<b>BZ initial</b> [mmol/l, Mittelwert $\pm$ SD]	8,5 $\pm$ 3,0	8,5 $\pm$ 2,8	8,6 $\pm$ 3,2
<b>SAPS II initial</b> [Mittelwert $\pm$ SD]	46,2 $\pm$ 14,3	45,4 $\pm$ 15,4	47,5 $\pm$ 12,4
<b>ICP-Sonde</b> [n, (Prozent)]	93 (53,4%)	46 (42,2%)	47 (72,3%)
<b>Initial-OP</b> [n, (Prozent)]	115 (66,1%)	79 (72,5%)	36 (55,4%)

CTG = Gruppe mit konventioneller Insulintherapie; IITG = Gruppe mit intensivierter Insulintherapie

### 3.1.2 NACH MATCHING

Dieses Kapitel bezieht sich auf die Patientencharakteristik nach 1:1-Matching der Datensätze hinsichtlich Alter und Geschlechterzugehörigkeit und somit Reduktion auf insgesamt 130 Patienten (n = 65 IITG und 65 CTG).

Tabelle 3.2 veranschaulicht die demographischen Daten und stellt die Patientencharakteristik dar.

Tabelle 3.2: Demographische Daten und Patientencharakteristik gesamt - nach Matching

Eingangsparameter	Patienten gesamt (n = 130)	CTG (n = 65)	IITG (n = 65)
<b>Alter</b> [Jahre, Mittelwert $\pm$ SD]	55,2 $\pm$ 20,4	55,2 $\pm$ 20,2	55,2 $\pm$ 20,8
<b>Geschlecht männlich</b> [n, (Prozent)]	102 (78,5%)	50 (76,9%)	52 (80%)
<b>Diabetiker</b> [n, (Prozent)]	28 (21,5%)	13 (20%)	15 (23,1%)
<b>GCS initial</b> [Mittelwert $\pm$ SD]	8,2 $\pm$ 4,3	7,8 $\pm$ 4,3	8,6 $\pm$ 4,2
<b>BZ initial</b> [mmol/l, Mittelwert $\pm$ SD]	8,4 $\pm$ 2,9	8,2 $\pm$ 2,6	8,6 $\pm$ 3,2
<b>SAPS II initial</b> [Mittelwert $\pm$ SD]	46,2 $\pm$ 14,7	45,0 $\pm$ 16,8	47,5 $\pm$ 12,4
<b>ICP-Sonde</b> [n, (Prozent)]	78 (60,0%)	31 (47,7%)	47 (72,3%)
<b>Initial-OP</b> [n, (Prozent)]	84 (64,6%)	48 (73,8%)	36 (55,4%)

CTG = Gruppe mit konventioneller Insulintherapie; IITG = Gruppe mit intensivierter Insulintherapie

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten (n = 130) weisen insgesamt ein Durchschnittsalter von 55, 2 Jahren ( $\pm$  20,4) auf, mit einem deutlich höheren Prozentsatz an Männern (78,5%). Der Anteil der Diabetiker beträgt insgesamt 21,5%.

Die bei Aufnahme erhobenen Messwerte stellen sich im Mittel wie folgt dar: GCS 8,2 ( $\pm$  4,3), Blutzucker 8,4 mmol/l ( $\pm$  2,9) und SAPS II 46,2 ( $\pm$  14,7). Von den 130 Patienten wurde bei 60,0 % (78/130) ein Hirndruckmonitoring mittels ICP-Sonde durchgeführt und bei 64,6% (84/130) fand initial eine Kranio- oder Kraniektomie statt.

Es zeigen sich hinsichtlich Alter, Geschlecht, Anteil der Diabetiker, initialem GCS, initialem Blutzucker sowie initialem SAPS II keine Gruppenunterschiede. Allerdings bestehen signifikante Divergenzen in Bezug auf den Anteil der ICP-Sondenanlagen (p = 0,007) und der Rate der Initialoperationen (p = 0,043). In der Gruppe mit intensivierter Insulintherapie ist der Anteil der notwendigerweise durchgeführten, initialen Kranio- oder Kraniektomien kleiner als in der Vergleichsgruppe (55,4% IITG vs. 73,8% CTG), der Anteil der zielgerichteten Hirndrucktherapie mittels Überwachung durch ICP-Sonden jedoch größer (72,3% IITG vs. 47,7 % CTG).

## 3.2 INTENSIVVERLAUF UND OUTCOME

### 3.2.1 VERLAUFSPARAMETER

Um einen Überblick über das Studienkollektiv (n = 130), das in der Zeit von Mai 2005 bis Januar 2009 auf der interdisziplinären Intensivstation des Universitätsklinikums Leipzig betreut wurde, zu erhalten, sind in Tabelle 3.3 die deskriptiven Daten der Verlaufsparemeter dargestellt.

Tabelle 3.3: Verlaufsparemeter des gematchten Patientenkollektivs

Variablen	Patienten (n = 130)
<b>AUC-BG RW 4 mmol/l</b> [Mittelwert ± SD]	62,9 ± 35,1
<b>AUC-BG RW 8 mmol/l</b> [Mittelwert ± SD]	12,0 ± 14,7
<b>AUC-ICP RW 20 mmHg</b> [Mittelwert ± SD]	12,2 ± 20,9
<b>Beatmungsdauer</b> [Stunden, Mittelwert ± SD]	139,7 ± 103,3
<b>SAPS II Tagesdurchschnitt</b> [Mittelwert ± SD]	26,2 ± 13,1
<b>Ernährungsform</b> [Tage, Mittelwert ± SD]	
<b>oral</b>	3,6 ± 4,5
<b>Dauer bis zur Oralisierung</b> [Sonde/parenteral]	17,5 ± 11,4
<b>Infektionen</b> [n, (Prozent)]	
<b>generell</b>	96 (73,8%)
<b>Pneumonie</b>	80 (61,5%)
<b>Sepsis</b>	7 (5,4%)
<b>Wundinfektion</b>	9 (6,9%)
<b>Harnwegsinfektion</b>	18 (13,8%)
<b>andere</b>	30 (23,1%)
<b>Dekompressionskraniektomie</b> [n, (Prozent)]	46 (35,4%)
<b>ICP-Sondenliergedauer</b> [Tage, Mittelwert ± SD]	9,0 ± 4,6
<b>Aufenthaltsdauer auf IST</b> [Tage, Mittelwert ± SD]	16,7 ± 7,8
<b>Aufenthaltsdauer im Krankenhaus</b> [Tage, Mittelwert ± SD]	18,5 ± 7,6

AUC-BG = Area under the Curve der Blutglukose, RW = Referenzwert, AUC-ICP = Area under the Curve des Hirndrucks

### 3.2.2 OUTCOME-MESSWERTE

Tabelle 3.4 stellt das Outcome der 130 einbezogenen Studienteilnehmer an Hand der Glasgow Outcome Scale (GOS) und der modified Rankin Scale (mRS) bei Ausscheiden aus der Datenerfassung/Studie anteilmäßig dar.

Tabelle 3.4: Outcome-Messwerte des gematchten Patientenkollektivs

	Outcome-Messwerte	Patienten [n, (Prozent)]
<b>GOS</b>	1 – Tod	11 (8,5 %)
	2 - Wachkoma, persistierender vegetativer Zustand	39 (30,0 %)
	3 - schwere Behinderung (Hemiparese, Füttern)	50 (38,5 %)
	4 - leichte Behinderung (Bewegen Zimmerebene)	19 (14,6 %)
	5 - gute Erholung (uneingeschränkte Bewegung)	11 (8,5 %)
<b>mRS</b>	0 - keine Symptome	1 (0,8 %)
	1 - keine signifikanten Einschränkungen trotz Symptomen	6 (4,6 %)
	2 - Unfähigkeit alle früheren Aktivitäten auszuführen, jedoch in der Lage ohne Hilfe auszukommen	6 (4,6 %)
	3 - hilfebedürftig, jedoch gehfähig	16 (12,3 %)
	4 - Unfähigkeit ohne Hilfe zu gehen und den körperlichen Bedürfnissen ohne Hilfe nachzukommen	34 (26,2 %)
	5 - bettlägerig, inkontinent, ständig hilfebedürftig	56 (43,1 %)
	6 - Tod	11 (8,5 %)

Insgesamt verstarben 11 Patienten während der Therapie. Gute Erholung und leichte Behinderung (GOS 5 – 4) bei Entlassung von der Intensivstation zeigen 30 Patienten, was 23,1% des gesamten Patientenkollektivs entspricht. In der Lage sich fast selbstständig zu versorgen (mRS 0 – 3) sind 29 Patienten (22,3%). Abbildung 7 und Abbildung 8 (Seite 25) stellen die Verteilung der Outcome-Messwerte in Form eines Balkendiagramms zur weiteren Veranschaulichung dar. Es wird deutlich, dass jeweils ca. 40 % der behandelten Patienten bei Entlassung von der ITS eine schwere Behinderung (GOS 3) beziehungsweise den Status der Bettlägerigkeit, Inkontinenz und ständigen Hilfebedürftigkeit haben (mRS 5).

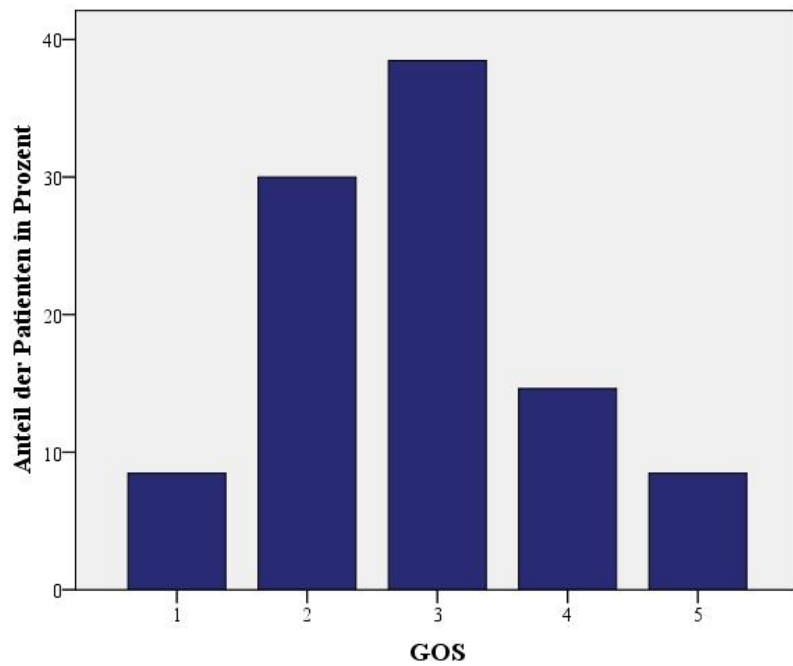


Abbildung 7: Glasgow Outcome Scale des gematchten Patientenkollektivs.

GOS = Glasgow Outcome Scale: 1 = Tod, 2 = Wachkoma, persistierender vegetativer Zustand, 3 = schwere Behinderung (Hemiparese, Füttern), 4 = leichte Behinderung (Bewegen Zimmerebene), 5 = gute Erholung (uneingeschränkte Bewegung)

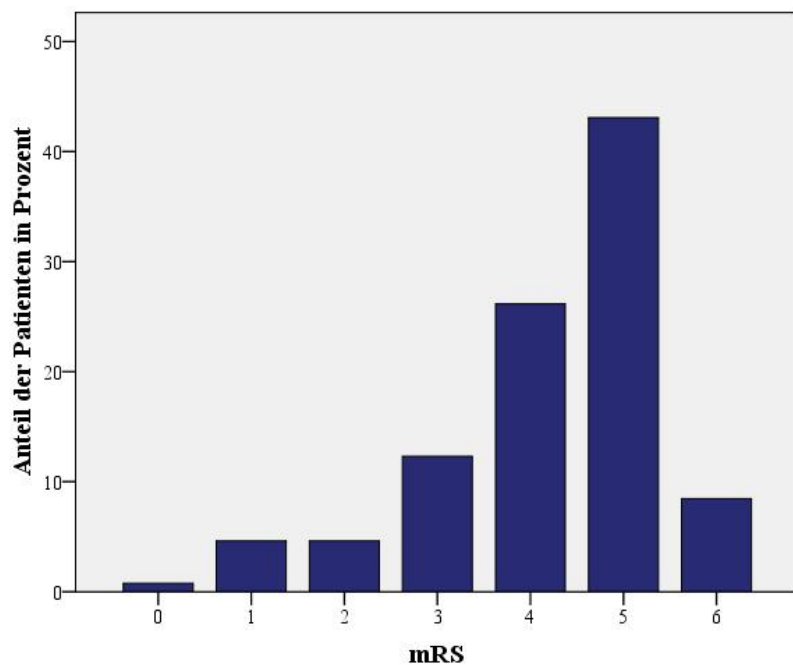


Abbildung 8: Modified Rankin Scale des gematchten Patientenkollektivs.

mRS = modified Rankin Scale: 0 = keine Symptome, 1 = keine signifikanten Einschränkungen trotz Symptomen, 2 = Unfähigkeit alle früheren Aktivitäten auszuführen, jedoch in der Lage ohne Hilfe auszukommen, 3 = hilfebedürftig, jedoch gehfähig, 4 = Unfähigkeit ohne Hilfe zu gehen und den körperlichen Bedürfnissen ohne Hilfe nachzukommen, 5 = bettlägerig, inkontinent, ständig hilfebedürftig, 6 = Tod

### 3.3 AUSWIRKUNGEN DER EINGANGSVARIABLEN AUF INTENSIVVERLAUF UND OUTCOME

Nachfolgend wird untersucht, ob die Reduktion des Patientenkollektives durch das 1:1-Matching Auswirkungen hat, die die Ergebnisse möglicherweise verzerren. Anhand von logistischen und linearen Regressionsmodellen wird im ursprünglichen Patientenkollektiv ( $n = 174$ ) untersucht, inwieweit Alter und Geschlecht Einfluss auf den intensivmedizinischen Verlauf und das Outcome haben. Der Vollständigkeit halber werden zusätzlich die Eingangsvariablen BZ bei Aufnahme sowie GCS und SAPS II bei Aufnahme einbezogen.

#### I. Einfluss auf die Blutzuckerfläche:

Es gibt einen signifikanten Einfluss der Höhe des Blutzuckers bei Aufnahme zur gesamten Blutzuckerfläche der Patienten ( $p = 0,039$ ). Alter und Geschlecht haben keinen Einfluss (Tabelle 3.5).

Tabelle 3.5: Einfluss der Eingangsvariablen auf die Blutzuckerfläche mit RW 4 mmol/l. Multiple lineare Regressionsanalyse.

Modell	Regressionskoeffizient B	p-Wert	95%-Konfidenzintervall für B		R <sup>2</sup>
			Untergrenze	Obergrenze	
<b>Geschlecht (männlich)</b>	0,485	n.s.	-0,269	1,238	0,060
<b>Alter/10</b>	0,122	n.s.	-0,064	0,309	
<b>BZ initial</b>	0,121	0,039	0,006	0,237	
<b>GCS initial</b>	-0,056	n.s.	-0,149	0,037	
<b>SAPS II initial</b>	0,007	n.s.	-0,021	0,035	

Abhängige Variable: AUC-BG mit RW 4 mmol/l; wurzeltransformiert

Modellsignifikanz von  $p = 0,061$ .

#### II. Einfluss auf die Beatmungsdauer:

Es gibt einen signifikanten Einfluss des GCS bei Aufnahme zur Beatmungsdauer der Patienten ( $p = 0,008$ ): mit jeder Steigerung des Ausgangs-GCS verkürzt sich die Beatmungsdauer. Alter und Geschlecht haben keinen Einfluss (Tabelle 3.6).

Tabelle 3.6: Einfluss der Eingangsvariablen auf die Beatmungsdauer in Stunden. Multiple lineare Regressionsanalyse.

Modell	Regressionskoeffizient B	p-Wert	95%-Konfidenzintervall für B		R <sup>2</sup>
			Untergrenze	Obergrenze	
<b>Geschlecht (männlich)</b>	0,480	n.s.	-1,227	2,188	0,142
<b>Alter/10</b>	-0,409	n.s.	-0,832	0,014	
<b>BZ initial</b>	-0,138	n.s.	-0,399	0,123	
<b>GCS initial</b>	-0,285	0,008	-0,496	-0,074	
<b>SAPS II initial</b>	0,060	n.s.	-0,004	0,124	

Abhängige Variable: Beatmungsdauer in Stunden (alle Patienten eingeschlossen); wurzeltransformiert

Modellsignifikanz von  $p < 0,001$ .



### III. Einfluss auf den Gesamt-SAPS II-Score:

Das Alter und der SAPS II bei Aufnahme stehen in Beziehung zum tagesdurchschnittlichen SAPS II-Score der Patienten: mit jedem Altersjahrzehnt und steigendem initialen SAPS II erhöht sich der Gesamt-SAPS II im Tagesdurchschnitt (Tabelle 3.7).

Tabelle 3.7: Einfluss der Eingangsvariablen auf den Gesamt-SAPS II. Multiple lineare Regressionsanalyse.

Modell	Regressions-koeffizient B	p-Wert	95%-Konfidenzintervall für B		R <sup>2</sup>
			Untergrenze	Obergrenze	
<b>Geschlecht (männlich)</b>	0,182	n.s.	-0,212	0,577	0,207
<b>Alter/10</b>	0,175	0,001	0,078	0,273	
<b>BZ initial</b>	-0,006	n.s.	-0,067	0,054	
<b>GCS initial</b>	0,028	n.s.	-0,021	0,076	
<b>SAPS II initial</b>	0,027	< 0,001	0,013	0,042	

Abhängige Variable: SAPS II im Tagesdurchschnitt; wurzeltransformiert

Modellsignifikanz von  $p < 0,001$ .

### IV. Einfluss auf die Dauer bis zur Oralisierung:

Es gibt einen signifikanten Einfluss des GCS bei Aufnahme zur Dauer bis zur Oralisierung der Patienten ( $p = 0,001$ ): mit jeder Steigerung des initialen GCS verkürzt sich die Dauer bis zur Oralisierung. Alter und Geschlecht beeinflussen die Dauer bis zur Oralisierung nicht (Tabelle 3.8).

Tabelle 3.8: Einfluss der Eingangsvariablen auf die Dauer bis zur Oralisierung. Multiple lineare Regressionsanalyse.

Modell	Regressions-koeffizient B	p-Wert	95%-Konfidenzintervall für B		R <sup>2</sup>
			Untergrenze	Obergrenze	
<b>Geschlecht (männlich)</b>	-0,043	n.s.	-0,577	0,491	0,101
<b>Alter/10</b>	-0,018	n.s.	-0,150	0,115	
<b>BZ initial</b>	0,011	n.s.	-0,071	0,092	
<b>GCS initial</b>	-0,116	0,001	-0,182	-0,050	
<b>SAPS II initial</b>	0,005	n.s.	-0,015	0,025	

Abhängige Variable: Dauer bis zur Oralisierung in Tagen, wurzeltransformiert

Modellsignifikanz von  $p = 0,003$ .

V. Einfluss auf das Auftreten von Infektionen:

Keine der Eingangsvariablen beeinflusst das Auftreten von Infektionsereignissen (Tabelle 3.9).

Tabelle 3.9: Einfluss der Eingangsvariablen auf das Auftreten von Infektionen. Logistische Regressionsanalyse.

Modell	p-Wert	OR	95%-Konfidenzintervall für OR	
			Untergrenze	Obergrenze
<b>Geschlecht (männlich)</b>	n.s.	1,421	0,629	3,209
<b>Alter/10</b>	n.s.	1,029	0,840	1,260
<b>BZ initial</b>	n.s.	1,002	0,888	1,130
<b>GCS initial</b>	n.s.	0,912	0,824	1,009
<b>SAPS II initial</b>	n.s.	1,015	0,985	1,047

Abhängige Variable: Infektion generell

Modellsignifikanz von  $p = 0,160$

VI. Einfluss auf die Rate an Dekompressionskraniektomien:

Keine der Eingangsvariablen beeinflusst die Rate der Dekompressionskraniektomien (Tabelle 3.10).

Tabelle 3.10: Einfluss der Eingangsvariablen auf die Notwendigkeit einer Dekompressionskraniektomie. Logistische Regressionsanalyse.

Modell	p-Wert	OR	95%-Konfidenzintervall für OR	
			Untergrenze	Obergrenze
<b>Geschlecht (männlich)</b>	n.s.	0,885	0,434	1,806
<b>Alter/10</b>	n.s.	0,882	0,740	1,052
<b>BZ initial</b>	n.s.	0,976	0,870	1,094
<b>GCS initial</b>	n.s.	0,946	0,866	1,034
<b>SAPS II initial</b>	n.s.	1,011	0,984	1,038

Abhängige Variable: Dekompressionskraniektomie

Modellsignifikanz von  $p = 0,213$ .

VII. Einfluss auf die ICP-Sondenliagedauer:

Keine der Eingangsvariablen beeinflusst die ICP-Sondenliagedauer (Tabelle 3.11).

Tabelle 3.11: Einfluss der Eingangsvariablen auf die ICP-Sondenliagedauer. Multiple lineare Regressionsanalyse

Modell	Regressionskoeffizient B	p-Wert	95%-Konfidenzintervall für B		R <sup>2</sup>
			Untergrenze	Obergrenze	
<b>Geschlecht (männlich)</b>	0,296	n.s.	-0,062	0,655	0,047
<b>Alter/10</b>	-0,016	n.s.	-0,104	0,072	
<b>BZ initial</b>	0,007	n.s.	-0,054	0,069	
<b>GCS initial</b>	-0,025	n.s.	-0,068	0,018	
<b>SAPS II initial</b>	0,001	n.s.	-0,012	0,014	

Abhängige Variable: ICP-Sondenliagedauer in Tagen; wurzeltransformiert

Modellsignifikanz von  $p = 0,514$ .

VIII. Einfluss auf die Hirndruckfläche:

## (i) Referenzwert von 20 mmHg

Keine der Eingangsvariablen beeinflusst die ICP-Fläche mit RW 20 mmHg (Tabelle 3.12).

Tabelle 3.12: Einfluss der Eingangsvariablen auf die ICP-Fläche mit RW 20 mmHg. Multiple lineare Regressionsanalyse.

Modell	Regressions- koeffizient B	p-Wert	95%-Konfidenzintervall für B		R <sup>2</sup>
			Untergrenze	Obergrenze	
<b>Geschlecht (männlich)</b>	0,373	n.s.	-0,085	0,830	0,075
<b>Alter/10</b>	0,005	n.s.	-0,111	0,120	
<b>BZ initial</b>	0,032	n.s.	-0,047	0,110	
<b>GCS initial</b>	-0,028	n.s.	-0,084	0,028	
<b>SAPS II initial</b>	-0,013	n.s.	-0,030	0,004	

Abhängige Variable: ICP-Fläche mit RW 20mmHg, logarithmisch transformiert

Modellsignifikanz von  $p = 0,267$ .

## (ii) Referenzwert von 25 mmHg

Keine der Eingangsvariablen beeinflusst die ICP-Fläche mit RW 25 mmHg (Tabelle 3.13).

Tabelle 3.13: Einfluss der Eingangsvariablen auf die ICP-Fläche mit RW 25 mmHg. Multiple lineare Regressionsanalyse.

Modell	Regressions- koeffizient B	p-Wert	95%-Konfidenzintervall für B		R <sup>2</sup>
			Untergrenze	Obergrenze	
<b>Geschlecht (männlich)</b>	0,338	n.s.	-0,307	0,982	0,026
<b>Alter/10</b>	-0,014	n.s.	-0,175	0,147	
<b>BZ initial</b>	0,006	n.s.	-0,097	0,110	
<b>GCS initial</b>	-0,013	n.s.	-0,090	0,065	
<b>SAPS II initial</b>	-0,006	n.s.	-0,030	0,019	

Abhängige Variable: ICP-Fläche mit RW 25mmHg, logarithmisch transformiert

Modellsignifikanz von  $p = 0,866$ .

## (iii) Referenzwert von 30 mmHg

Keine der Eingangsvariablen beeinflusst die ICP-Fläche mit RW 30 mmHg.

Hier wird auf die Darstellung des linearen Regressionsmodells verzichtet.

IX. Einfluss auf die Aufenthaltsdauer auf Intensivstation:

Es gibt einen signifikanten Einfluss des initialen GCS zur Aufenthaltsdauer der Patienten auf ITS ( $p = 0,016$ ): mit jeder Steigerung des Ausgangs-GCS um 1 verkürzt sich die Aufenthaltsdauer der Patienten auf der Intensivstation um etwa 0,4 Tage. Es ist anzumerken, dass das Modell insgesamt nicht signifikant ist ( $p = 0,124$ ). Die übrigen Eingangsvariablen beeinflussen die Länge der Intensivbehandlung nicht (Tabelle 3.14).

Tabelle 3.14: Einfluss der Eingangsvariablen auf die Aufenthaltsdauer auf Intensivstation (ITS). Multiple lineare Regressionsanalyse.

Modell	Regressionskoeffizient B	p-Wert	95%-Konfidenzintervall für B		R <sup>2</sup>
			Untergrenze	Obergrenze	
<b>Geschlecht (männlich)</b>	0,470	n.s.	-2,175	3,116	0,050
<b>Alter/10</b>	-0,168	n.s.	-0,823	0,487	
<b>BZ initial</b>	0,027	n.s.	-0,378	0,432	
<b>GCS initial</b>	-0,404	0,016	-0,731	-0,077	
<b>SAPS II initial</b>	-0,005	n.s.	-0,104	0,093	

Abhängige Variable: Aufenthaltsdauer auf ITS in Tagen

Modellsignifikanz von  $p = 0,124$ .

X. Einfluss auf das Outcome – Glasgow Outcome Scale:

Vor der Durchführung der logistischen Regression wurde der GOS dichotomisiert. Die Einteilung erfolgt in 2 Gruppen: GOS 1 – 3 und GOS 4 – 5.

Es gibt einen signifikanten Einfluss des Alters ( $p = 0,002$ ) sowie des initialen GCS ( $p = 0,001$ ) und des initialen SAPS II ( $p = 0,027$ ) auf das Outcome bezüglich GOS (Tabelle 3.15). Mit Zunahme des Alters der schädelhirntraumatisierten Patienten um je 10 Jahre verschlechtert sich das Outcome (GOS sinkt), OR = 0,668 [95%-KI: 0,519 – 0,859]. Mit Anstieg des Ausgangs-GCS verbessert sich das Outcome (GOS steigt), OR = 1,252 [95%-KI: 1,103 – 1,421] und je höher der initiale SAPS II, desto schlechter wird das Outcome (GOS sinkt), OR = 0,959 [95%-KI: 0,925 – 0,995].

Tabelle 3.15: Einfluss der Eingangsvariablen auf die Glasgow Outcome Scale (GOS). Logistische Regressionsanalyse.

Modell	p-Wert	OR	95%-Konfidenzintervall für OR	
			Untergrenze	Obergrenze
<b>Geschlecht (männlich)</b>	n.s.	0,510	0,189	1,378
<b>Alter/10</b>	0,002	0,668	0,519	0,859
<b>BZ initial</b>	n.s.	1,062	0,933	1,209
<b>GCS initial</b>	0,001	1,252	1,103	1,421
<b>SAPS II initial</b>	0,027	0,959	0,925	0,995

Abhängige Variable: GOS dichotomisiert (GOS 1-3[schlecht] und GOS 4-5[gut])

Modellsignifikanz von  $p < 0,001$

### XI. Einfluss auf das Outcome – modified Rankin Scale:

Analog zur vorherigen Analyse wurde hier vor der Durchführung der logistischen Regression der mRS dichotomisiert. Die Einteilung erfolgte in 2 Gruppen: mRS 0 – 3 und mRS 4 – 6.

Es gibt einen signifikanten Einfluss des Alters ( $p = 0,003$ ) sowie des GCS ( $p = 0,006$ ) und des initialen SAPS II ( $p = 0,019$ ) zum Outcome bezüglich mRS (Tabelle 3.16). Zusätzlich wirkt sich das männliche Geschlecht negativ auf den mRS aus ( $p = 0,033$ ); eine Auswirkung auf den GOS besteht nicht (siehe X., Seite 30). Mit Zunahme des Alters der schädelhirntraumatisierten Patienten um jeweils ein Jahrzehnt verschlechtert sich das Outcome (mRS sinkt), OR = 0,696 [95%-KI: 0,548 – 0,885].

Tabelle 3.16: Einfluss der Eingangsvariablen auf die modified Rankin Scale (mRS). Logistische Regressionsanalyse.

Modell	p-Wert	OR	95%-Konfidenzintervall für OR	
			Untergrenze	Obergrenze
<b>Geschlecht (männlich)</b>	0,033	0,351	0,135	0,917
<b>Alter/10</b>	0,003	0,696	0,548	0,885
<b>BZ initial</b>	n.s.	1,069	0,941	1,214
<b>GCS initial</b>	0,006	1,178	1,048	1,326
<b>SAPS II initial</b>	0,019	0,958	0,923	0,993

Abhängige Variable: mRS dichotomisiert (mRS 0-3[gut] und mRS 4-6[schlecht])

Modellsignifikanz von  $p < 0,001$

### XII. Zusammenfassung:

Es wird deutlich, dass das Alter den Gesamt-SAPS II-Score und den GOS sowie mRS signifikant negativ beeinflusst und sich das männliche Geschlecht negativ auf den mRS auswirkt.

Zusätzlich wirkt sich ein höherer initialer GCS signifikant positiv auf die Beatmungsdauer, die Dauer bis zur Oralisierung sowie die Liegedauer auf der Intensivstation als auch den GOS und mRS aus. Der initiale SAPS II steht signifikant mit dem Outcome in Beziehung. Je höher der initiale SAPS II-Score, desto schlechter ist das Outcome der Patienten gemessen am GOS und mRS.

Diese Erkenntnisse werden in den folgenden Regressionsanalysen im bezüglich Alter und Geschlecht gematchten Patientenkollektiv ( $n = 130$ ) Beachtung finden.

### 3.4 EINFLUSS VON HÖHE UND DAUER DER HYPERGLYKÄMIE AUF INTENSIVVERLAUF UND OUTCOME

Zur Verifizierung der Auswirkungen der hyperglykämischen Phasen auf den menschlichen Organismus nach mittelschwerem und schwerem Schädel-Hirn-Trauma wird zu Beginn die Gesamtheit aller Studienteilnehmer nach Matching ( $n = 130$ ) betrachtet. Als unabhängige Variable dient stets die Blutzuckerfläche mit dem Referenzwert von 4 mmol/l (AUC-BG RW 4 mmol/l).

Da die Werte der Blutzuckerflächen über dem Referenzwert 4 mmol/l insgesamt nicht normalverteilt sind, sondern rechtsschief (Abbildung 9) erfolgt die Transformation mittels Wurzelfunktion (Abbildung 10) und fortan Verwendung der transformierten Werte.

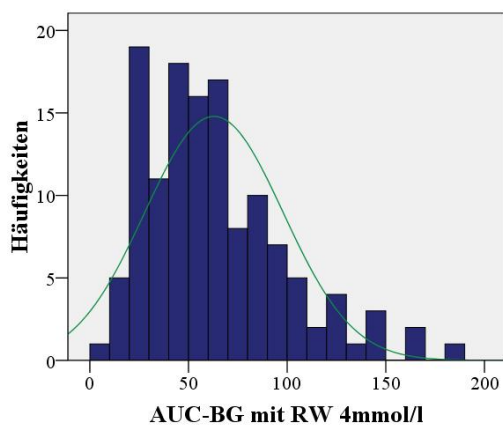


Abbildung 9: Histogramm für die Blutzuckerfläche mit dem RW 4 mmol/l mit Normalverteilungskurve

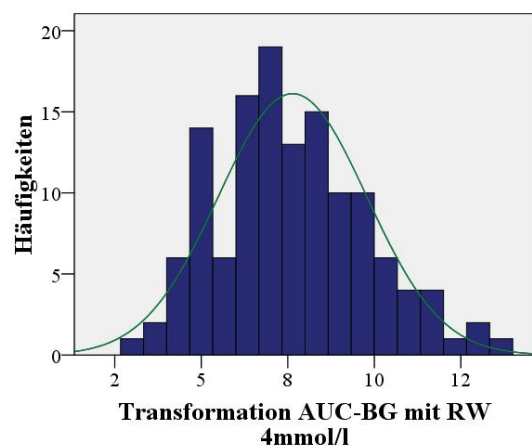


Abbildung 10: Histogramm für die Blutzuckerfläche mit dem RW 4 mmol/l mit Normalverteilungskurve nach Wurzeltransformation

Zur Auswertung werden nachfolgend Korrelations- und einfache sowie multiple lineare und logistische Regressionsanalysen durchgeführt um Zusammenhänge zwischen Blutzucker und Verlaufsparemtern aufzuzeigen. Es werden bei den metrischen Verlaufsparemtern stets drei Modellfunktionen gerechnet, zum einen anhand der Originalwerte und zum anderen anhand der logarithmisch und wurzeltransformierten Werte der Verlaufsparemeter. Es wird dasjenige Modell verwendet, das (i) dem Modellansatz (lineare Funktion) eher entspricht und (ii) der Varianzgleichheit der Residuen (Homoskedasizität) eher gerecht wird.

Im Rahmen der linearen Regressionsanalysen kommen zur Verdeutlichung der Auswirkung steigender Blutzuckerflächen nachfolgende Modellgleichungen zur Anwendung. Es gilt für

$$\begin{aligned} \text{wurzeltransformiertes Outcome:} \quad & \sqrt{y} = \text{Konstante} + B \sqrt{\text{AUC-BG}} \quad [1] \\ & y = (\text{Konstante} + B \sqrt{\text{AUC-BG}})^2 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{logarithmisch transformiertes Outcome:} \quad & \log(y) = \text{Konstante} + B \sqrt{\text{AUC-BG}} \quad [2] \\ & y = 10^{\text{Konstante}} \times 10^{B \sqrt{\text{AUC-BG}}} \end{aligned}$$

$$\text{lineares Outcome:} \quad y = \text{Konstante} + B \sqrt{\text{AUC-BG}} \quad [3]$$

Im Rahmen der logistischen Regressionsanalysen wird die Abhängigkeit von dichotomen Variablen von anderen unabhängigen Variablen mit Hilfe nachfolgender Modellgleichungen untersucht:

$$\text{logit}(p) = \ln\left(\frac{p}{1-p}\right) \quad [4]$$

$$y = \log(\text{odds}) = \ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = \text{Konstante} + B_1 x_1 + B_2 x_2 + \dots + B_m x_m \quad [5]$$

$$p = \frac{e^{\text{Konstante} + B_1 x_1 + B_2 x_2 + \dots + B_m x_m}}{1 + e^{\text{Konstante} + B_1 x_1 + B_2 x_2 + \dots + B_m x_m}} \quad [6]$$

$$OR = \frac{\text{odds}_2}{\text{odds}_1} = \frac{\left(\frac{p_2}{1-p_2}\right)}{\left(\frac{p_1}{1-p_1}\right)} \quad [7]$$

[x = abhängige Variable]

Da teilweise erhobene Eingangsparameter wie der initiale GCS, der initiale SAPS II als auch Alter und Geschlecht Einfluss auf Verlaufparameter [Beatmungsdauer, Gesamt-SAPS II, Dauer bis zur Oralisierung, Aufenthaltsdauer auf ITS sowie das Outcome (GOS und mRS)] ausüben, werden entsprechend die nachfolgenden logistischen und linearen Regressionsanalysen bezüglich dieser Variablen adjustiert.

### 3.4.1 EINFLUSS AUF DIE BEATMUNGSDAUER

Insgesamt wurden 118 von 130 Patienten (90,8%) kontrolliert beatmet. In dieser Auswertung werden jedoch auch Patienten einbezogen, bei denen eine kontrollierte Beatmung nicht von Nöten war (Beatmungsdauer in Stunden = 0).

In einer bezüglich des initialen GCS adjustierten Analyse (siehe Kapitel 3.3 II, Seite 26) zeigt sich, dass die Dauer der kontrollierten Beatmung durch die Höhe der Blutzuckerfläche (AUC-BG mit RW 4mmol/l) signifikant beeinflusst wird ( $p < 0,001$ ). Je größer die AUC-BG ist, desto länger werden die Patienten im Durchschnitt ventiliert ( $r = 0,560$ ). Ein hoher initialer GCS wirkt sich dabei positiv aus: je besser der Ausgangszustand der Patienten ist, desto kürzer ist die notwendige Beatmungsdauer.

Mit Hilfe der multiplen linearen Regressionsanalyse (Tabelle 3.17) kann die Art des Zusammenhanges wie folgt dargestellt werden (Regressionsgleichung):

$$\text{Beatmungsdauer in Stunden} = -0,386 + 24,177 \times \sqrt{\text{AUC-BG mit RW 4 mmol/l}} - 5,720 \times \text{GCS initial.}$$

Steigt die Blutzuckerfläche mit dem RW von 4 mmol/l um den Wert 50 (von  $10 \text{ mmol/l} \times h$  auf  $60 \text{ mmol/l} \times h$ ), bei einem durchschnittlichen initialen GCS von 8, dann verlängert sich die Dauer der kontrollierten Beatmung um ca. 4,6 Tage (ca. 111 Stunden).

Tabelle 3.17: Dauer der kontrollierten Beatmung in Beziehung zur Größe der Blutzuckerfläche (AUC-BG) adjustiert nach GCS initial. Multiple lineare Regressionsanalyse.

Modell	R <sup>2</sup>	p-Wert	Regressions- koeffizient B	Ordinatenabschnitt a (Konstante)	95%-Konfidenzintervall für B	
					Untergrenze	Obergrenze
AUC-BG RW 4 mmol/l	0,314	< 0,001	24,177	-0,386	17,124	31,230
GCS initial		0,002	-5,720		-9,262	-2,177

Einflussvariablen: AUC-BG mit RW 4 mmol/l wurzeltransformiert, GCS initial

Abhängige Variable: Beatmungsdauer in Stunden

Modellsignifikanz von  $p < 0,001$

Es lässt sich eine Vorhersage mit einem Signifikanzwert von  $p < 0,001$  der abhängigen Variable auf der Grundlage des Regressionsmodells formulieren. Für die bildliche Darstellung wurde der initiale GCS in 3 Gruppen eingeteilt um die Auswirkungen bezüglich der Adjustierung zu verdeutlichen:

**Gruppe 1:** GCS 4 – 5                      **Gruppe 2:** GCS 6 – 9  
**Gruppe 3:** GCS 10 – 15.



Abbildung 11 zeigt die Einteilung farblich getrennt gekennzeichnet. Es ist ersichtlich, dass Patienten mit besserem Ausgangszustand (GCS 10 – 15) auf eine Erhöhung der Blutzuckerfläche ähnlich ausgeprägt mit einer Verlängerung der Beatmungsdauer reagieren wie Patienten mit einem schlechten neurologischen Zustand bei Aufnahme (GCS < 10), jedoch auf einem niedrigeren Niveau. Auf eine nähere Untersuchung wurde verzichtet.

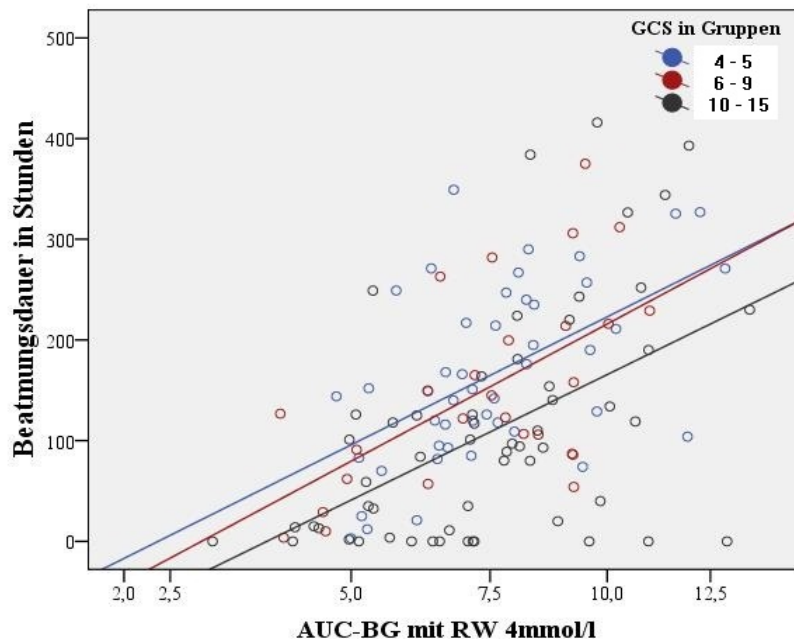


Abbildung 11: Zusammenhang zwischen der Dauer der kontrollierten Beatmung und der Größe der Blutzuckerfläche mit dem Referenzwert von 4 mmol/l (AUC-BG) adjustiert nach dem initialen GCS; Darstellung nach Einteilung des GCS in 3 Gruppen farblich getrennt. Streudiagramm mit Regressionsgraden.

### 3.4.2 EINFLUSS AUF DEN GESAMT-SAPS II

In der nachfolgenden und bezüglich des Alters der Patienten adjustierten Analyse (siehe Kapitel 3.3 III., Seite 27) wird der Einfluss der Blutzuckerfläche auf den allgemeinen physiologischen Gesundheitszustand der Patienten, gemessen am täglich erhobenen SAPS II (Tagesdurchschnitt), untersucht.

Um die Voraussetzungen für die Regressionsanalyse zu erfüllen, erfolgte zunächst die Wurzeltransformation der tagesdurchschnittlichen SAPS II Werte.

Die Regressionsanalyse ergibt, dass die Blutzuckerfläche (AUC-BG mit RW 4 mmol/l) keinen signifikanten Einfluss auf relevante physiologische Parameter, gemessen am tagesdurchschnittlichen SAPS II hat ( $p = \text{n.s.}$ ). Ein hohes Alter der Patienten resultiert in höheren SAPS II Werten ( $p < 0,001$ ), was begründet ist in der Tatsache, dass das Alter der Patienten selbst in die Berechnung des SAPS II eingeht.

Das multiple lineare Regressionsmodell (Tabelle 3.18) veranschaulicht diesen Zusammenhang mit einer Modellsignifikanz von  $p < 0,001$  bei einem  $R^2 = 0,181$ .

Tabelle 3.18: SAPS II in Beziehung zur Größe der Blutzuckerfläche (AUC-BG) adjustiert nach dem Alter der Patienten in Jahrzehnten. Multiple lineare Regressionsanalyse.

Sqrt-Modell	$R^2$	p-Wert	Regressionskoeffizient B	Ordinatenabschnitt a (Konstante)	95%-Konfidenzintervall für B	
					Untergrenze	Obergrenze
AUC-BG RW 4 mmol/l	0,181	n.s.	0,040	3,154	-0,064	0,143
Alter/10		< 0,001	0,267		0,161	0,374

Einflussvariablen: AUC-BG mit RW 4 mmol/l wurzeltransformiert, Alter der Patienten in Jahrzehnten

Abhängige Variable: SAPS II Tagesdurchschnitt, wurzeltransformiert

Modellsignifikanz von  $p < 0,001$

### 3.4.3 EINFLUSS AUF DIE DAUER BIS ZUR ORALISIERUNG

In einer bezüglich des initialen GCS adjustierten Analyse (siehe Kapitel 3.3 IV, Seite 27) zeigt sich, dass die Dauer bis zur Oralisierung durch die Höhe der Blutzuckerfläche signifikant beeinflusst wird ( $p < 0,001$ ). Es besteht ein stark positiver Zusammenhang mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,802$  zwischen beiden Variablen. Je höher die Blutzuckerwerte der Patienten sind, desto länger wird die Ernährung durch Sondenkost realisiert oder auf dem parenteralen Weg durchgeführt.

Anhand der multiplen linearen Regression (Tabelle 3.19) lässt sich der Zusammenhang wie folgt beschreiben:

Dauer bis zur Oralisierung =  $-6,974 + 3,968 \times \sqrt{\text{AUC-BG mit RW 4 mmol/l}} - 0,718 \times \text{GCS initial}$ .

Bei einem Anstieg der Blutzuckerfläche um  $50 \text{ mmol/l} \times \text{h}$  (von  $10 \text{ mmol/l} \times \text{h}$  auf  $60 \text{ mmol/l} \times \text{h}$ ) verlängerte sich die Zeit bis zur oralen Nahrungsaufnahme um ca. 18 Tage, wenn jeweils eingangs ein GCS von 8 besteht.

Tabelle 3.19: Ernährungsform in Beziehung zur Größe der Blutzuckerfläche (AUC-BG) adjustiert nach dem initialen GCS. Multiple lineare Regressionsanalyse.

Modell	$R^2$	p-Wert	Regressionskoeffizient B	Ordinatenabschnitt a (Konstante)	95%-Konfidenzintervall für B	
					Untergrenze	Obergrenze
AUC-BG RW 4 mmol/l	0,644	< 0,001	3,968	-6,974	3,410	4,526
GCS initial		< 0,001	-0,718		-0,998	-0,438

Einflussvariablen: AUC-BG mit RW 4 mmol/l wurzeltransformiert, GCS initial

Abhängige Variable: Dauer bis zur Oralisierung in Tagen

Modellsignifikanz von  $p < 0,001$

Abbildung 12 zeigt die Einteilung farblich getrennt gekennzeichnet. Es ist ersichtlich, dass Patienten mit besserem Ausgangszustand (GCS 10 – 15) weniger stark auf eine Erhöhung der Blutzuckerfläche reagieren, d.h. sich die Dauer bis zur Oralisierung weniger stark verlängert, als bei Patienten mit einem schlechten neurologischen Zustand bei Aufnahme (GCS < 10). Auf eine nähere Untersuchung wurde allerdings verzichtet.

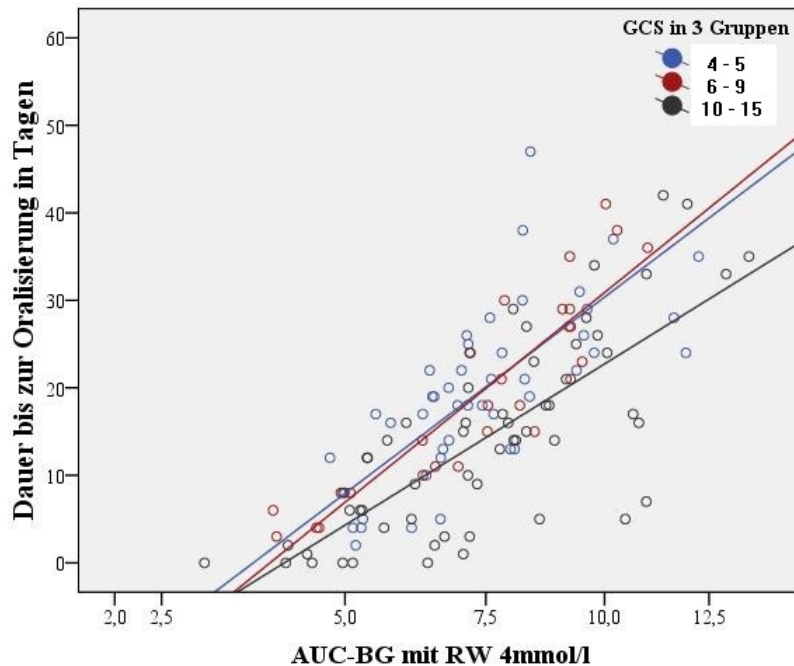


Abbildung 12: Zusammenhang zwischen der Dauer bis zur Oralisierung in Tagen und der Größe der Blutzuckerfläche (AUC-BG); adjustiert nach dem initialen GCS; Darstellung nach Einteilung des GCS in 3 Gruppen farblich getrennt. Streudiagramm mit jeweiligen Regressionsgraden.

### 3.4.4 EINFLUSS AUF DAS AUFTRETEN VON INFEKTIONEN

Etwa 74% (96/130) aller in die Analyse eingeschlossenen Patienten erkrankten während des stationären Aufenthaltes an einer Infektion. Es besteht eine signifikant positive Relation zwischen Auftreten von Infektionsereignissen und Höhe der Blutzuckerfläche ( $p < 0,001$ ). Je größer die AUC-BG ist, desto häufiger tritt ein infektiöses Geschehen ein. Patienten, die im Verlauf des Aufenthaltes auf der ITS an einer Infektion leiden, unterscheiden sich signifikant von Patienten ohne Infektionsereignis mit  $p < 0,001$  hinsichtlich der Größe der AUC-BG (RW 4 mmol/l). Die Blutzuckerfläche liegt bei Patienten mit Infektion stets höher (Median: 61,2 versus 38,7) (Tabelle 3.20, Seite 38). Die Boxplots veranschaulichen diesen Sachverhalt am Beispiel der Pneumonie (Abbildung 13) und der Infektionen generell (Abbildung 14).

Tabelle 3.20: Abhängigkeit der Infektionsrate von der Blutzuckereinstellung anhand der Größe der Blutzuckerfläche (AUC-BG). Mann-Whitney-U-Test.

130 Patienten		Patienten [n, (Prozent)]	Median der AUC- BG RW 4 mmol/l	Grenzen der AUC-BG		Perzentile der AUC-BG		p-Wert
				Min.	Max.	25%	75%	
Pneumonie	ja	80 (61,5%)	66,0	22,7	183,0	50,7	66,0	< 0,001
	nein	50 (38,5%)	40,5	9,0	120,9	25,9	40,5	
Sepsis	ja	7 (5,4%)	85,5	41,5	142,1	49,9	129,3	0,038
	nein	123 (94,6%)	53,7	9,0	183,0	37,4	79,2	
Infektionen generell	ja	96 (73,8%)	61,2	17,1	183,0	42,7	87,2	< 0,001
	nein	34 (26,2%)	38,7	9,0	120,9	23,8	64,3	

AUC-BG = Area under the Curve der Blutglukose; RW = Referenzwert.

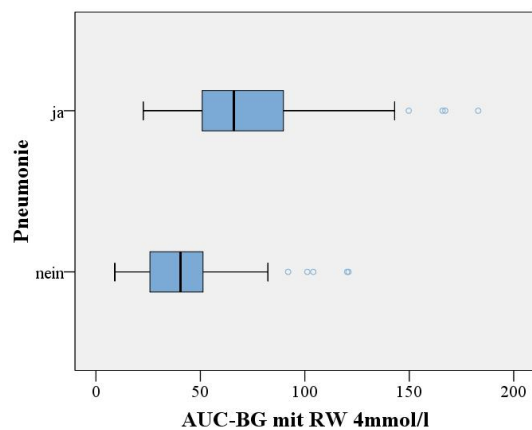


Abbildung 13: Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Pneumonien und der Größe der Blutzuckerfläche (AUC-BG). Boxplot.

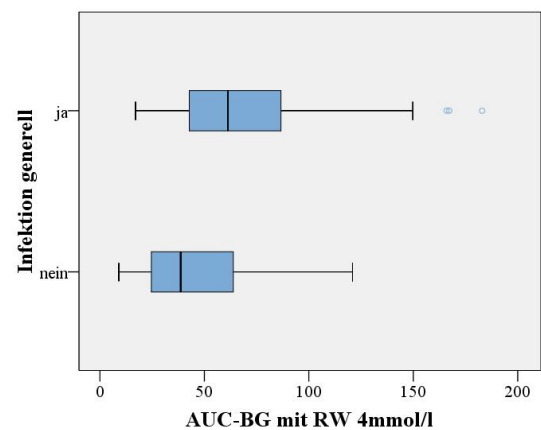


Abbildung 14: Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Infektionen generell und der Größe der Blutzuckerfläche (AUC-BG). Boxplot.

Die Infektionswahrscheinlichkeit steigt in Abhängigkeit von der Blutzuckerfläche, OR = 1,026 [95%-KI: 1,010 – 1,043] (Tabelle 3.21). Bei jedem Anstieg der Blutzuckerfläche um 10 mmol/l × h im Verlauf erhöht sich die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer Infektion um das 1,026<sup>10</sup>-fache = 1,29-fache; bei einer Ausgangswahrscheinlichkeit von z.B. 30% erhöht sie sich somit auf 36% (Vgl. Gleichung 7, Seite 33). Erhöht sich die Blutzuckerfläche z.B. von 10 mmol/l × h auf 60 mmol/l × h steigt die Wahrscheinlichkeit an einer Infektion zu erkranken von 46,6% auf 76,2% (Vgl. Gleichung 6, Seite 33).

Tabelle 3.21: Einfluss der Blutzuckerfläche (AUC-BG RW 4 mmol/l) auf das Auftreten von Infektionen. Logistische Regressionsanalyse.

Modell	p-Wert	OR	95%-Konfidenzintervall für OR	
			Untergrenze	Obergrenze
AUC-BG RW 4 mmol/l	0,002	1,026	1,010	1,043

Einflussvariable: AUC-BG mit RW 4 mmol/l

Abhängige Variable: Infektion generell

Konstante = -0,398, B = 0,026

### 3.4.5 EINFLUSS AUF DEN INTRAKRANIELLEN DRUCK

#### 3.4.5.1 ICP-SONDENLIEGEDAUER IN ABHÄNGIGKEIT VON DER BLUTZUCKERFLÄCHE

Bei 78 von 130 Patienten (60%) wurde im Rahmen des intensivmedizinischen Aufenthaltes eine Hirndruckmessung mittels ICP-Sonde durchgeführt.

In nachfolgender Analyse zeigt sich, dass die Liegedauer der Hirndrucksonde durch die Höhe der Blutzuckerfläche signifikant beeinflusst wird ( $p < 0,001$ ). Mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,504$  lässt sich ein positiver Zusammenhang beider Variablen darstellen.

Anhand der Regressionsgleichung:

Liegedauer der ICP-Sonde in Tagen =  $0,301 + 1,078 \times \sqrt{\text{AUC-BG mit RW 4 mmol/l}}$

wird der positive, lineare Zusammenhang nochmals veranschaulicht (Tabelle 3.22). Je größer die Fläche des Blutzuckers ist, desto länger ist eine intensive Hirndrucküberwachung mittels Sonde notwendig. Bei einem Gesamtanstieg der AUC-BG von  $10 \text{ mmol/l} \times \text{h}$  auf  $60 \text{ mmol/l} \times \text{h}$  verlängert sich die Liegedauer der ICP-Sonde im Durchschnitt um 5 Tage.

Tabelle 3.22: Liegedauer der Hirndruckmesssonde in Beziehung zur Größe der Blutzuckerfläche (AUC-BG). Einfache lineare Regressionsanalyse.

Modell	R <sup>2</sup>	p-Wert	Regressionskoeffizient B	Ordinatenabschnitt a (Konstante)	95%-Konfidenzintervall für B	
					Untergrenze	Obergrenze
AUC-BG RW 4 mmol/l	0,254	< 0,001	1,078	0,301	0,656	1,501

Einflussvariable: AUC-BG mit RW 4 mmol/l, wurzeltransformiert

Abhängige Variable: Liegedauer der Hirndruckmesssonde in Tagen

Die graphische Darstellung ist in Abbildung 15 als Streudiagramm aufgeführt. Anzumerken ist, dass bei der hier verwendeten linearen Darstellung die Varianz nicht konstant ist, sich die Abweichung aber in einem akzeptablen Rahmen befindet.

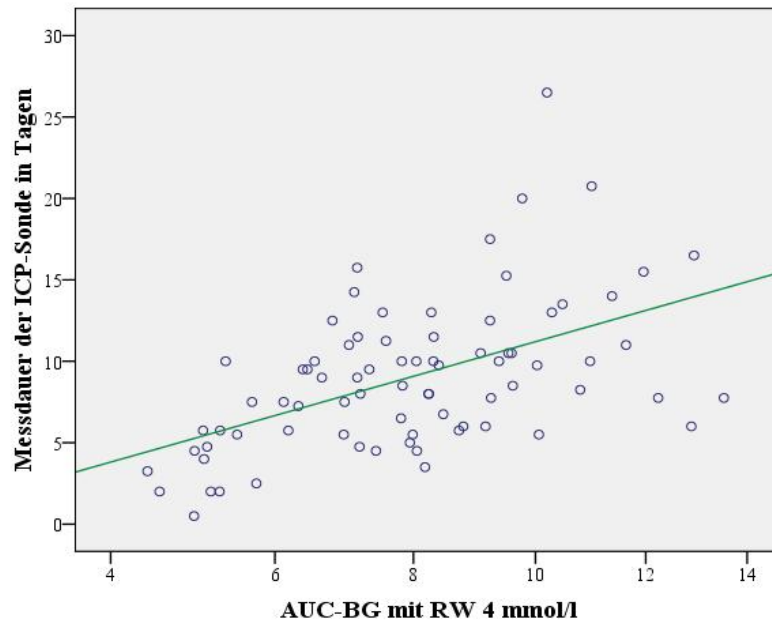


Abbildung 15: Zusammenhang zwischen der Liegedauer der ICP-Sonde in Tagen und der Größe der Blutzuckerfläche (AUC-BG). Streudiagramm mit Regressionsgrade.

#### 3.4.5.2 ZUSAMMENHANG ZWISCHEN HIRNDRUCKFLÄCHE UND BLUTZUCKERFLÄCHE

Nachfolgend wird die Beziehung zwischen Blutzucker und dem Verlauf des Hirndrucks (AUC-ICP mit RW 20 mmHg, 25 mmHg und 30 mmHg) untersucht. Zur Analyse wurde eine Wurzeltransformation der Hirndruckflächen durchgeführt.

Die Güte der wurzeltransformierten Regressionsmodelle ist über dem Referenzwert von 20 mmHg mit  $R^2 = 0,094$  ( $p = 0,006$ ,  $r = 0,307$ ; Tabelle 3.23) und über dem Referenzwert von 25 mmHg mit  $R^2 = 0,084$  ( $p = 0,010$ ,  $r = 0,290$ ; Tabelle 3.24) schwach. Es lässt sich aber dennoch in der Wechselbeziehung dieser Kenngrößen eine positive Zuordnung erkennen.

Anhand der Regressionsgleichungen:

$$\sqrt{\text{AUC-ICP mit RW 20 mmHg}} = -0,310 + 0,350 \times \sqrt{\text{AUC-BG mit RW 4 mmol/l}}$$

$$\text{AUC-ICP mit RW 20 mmHg} = (-0,310 + 0,350 \times \sqrt{\text{AUC-BG mit RW 4 mmol/l}})^2$$

$$\sqrt{\text{AUC-ICP mit RW 25 mmHg}} = -0,459 + 0,248 \times \sqrt{\text{AUC-BG mit RW 4 mmol/l}}$$

$$\text{AUC-ICP mit RW 25 mmHg} = (-0,459 + 0,248 \times \sqrt{\text{AUC-BG mit RW 4 mmol/l}})^2$$

wird der positive, lineare Zusammenhang nochmals veranschaulicht. Je größer die Fläche des Blutzuckers ist, desto höher sind die Hirndruckwerte im Verlauf. Bei einem Gesamtanstieg der AUC-BG von  $10 \text{ mmol/l} \times \text{h}$  auf  $60 \text{ mmol/l} \times \text{h}$  erhöht sich die Hirndruckfläche (bei RW 20 mmHg) um das ca. 9-fache.

Tabelle 3.23: Größe der Hirndruckfläche (AUC-ICP mit RW 20mmHg) in Beziehung zur Größe der Blutzuckerfläche (AUC-BG). Einfache lineare Regressionsanalyse.

sqrt-Modell	$R^2$	p-Wert	Regressions- koeffizient B	Ordinatenabschnitt a (Konstante)	95%-Konfidenzintervall für B	
					Untergrenze	Obergrenze
AUC-BG RW 4 mmol/l	0,094	0,006	0,350	-0,310	0,103	0,598

Einflussvariable: AUC-BG mit RW 4 mmol/l, wurzeltransformiert

Abhängige Variable: AUC-ICP mit RW 20 mmHg, wurzeltransformiert

Tabelle 3.24: Größe der Hirndruckfläche (AUC-ICP mit RW 25mmHg) in Beziehung zur Größe der Blutzuckerfläche (AUC-BG). Einfache lineare Regressionsanalyse.

sqrt-Modell	$R^2$	p-Wert	Regressions- koeffizient B	Ordinatenabschnitt a (Konstante)	95%-Konfidenzintervall für B	
					Untergrenze	Obergrenze
AUC-BG RW 4 mmol/l	0,084	0,010	0,248	-0,459	0,061	0,434

Einflussvariable: AUC-BG mit RW 4 mmol/l, wurzeltransformiert

Abhängige Variable: AUC-ICP mit RW 25 mmHg, wurzeltransformiert

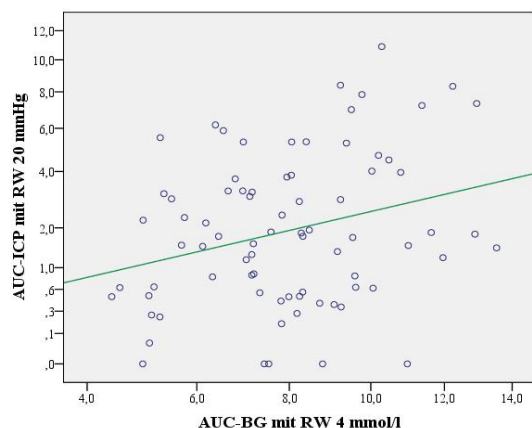


Abbildung 16: Zusammenhang zwischen der Hirndruckfläche (AUC-ICP) mit RW 20 mmHg und der Blutzuckerfläche (AUC-BG) mit RW 4 mmol/l. Streudiagramm mit Regressionsgrade.

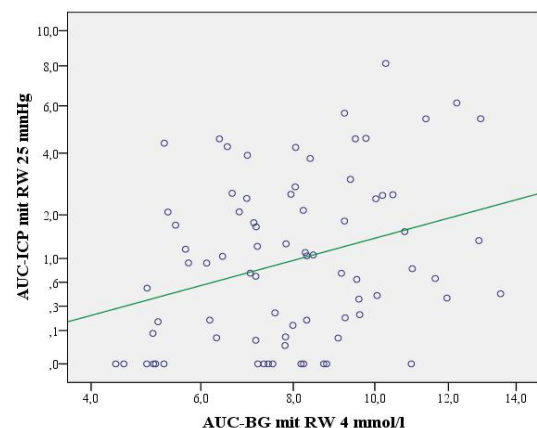


Abbildung 17: Zusammenhang zwischen der Hirndruckfläche (AUC-ICP) mit RW 25 mmHg und der Blutzuckerfläche (AUC-BG) mit RW 4 mmol/l. Streudiagramm mit Regressionsgrade.

### 3.4.5.3 DIABETIKER VERSUS NICHT-DIABETIKER

In einer zusätzlich durchgeführten Regressionsanalyse fällt auf, dass bei Nicht-Diabetikern die negativen Auswirkungen einer großen Blutzuckerfläche auf den Hirndruck deutlich ausgeprägter sind ( $r = 0,421$ ,  $R^2 = 0,178$ ,  $B = 0,530$ ,  $p = 0,001$ ) (Tabelle 3.25) als bei Diabetikern ( $p = \text{n.s.}$ ).

Tabelle 3.25: Nicht-Diabetiker: Größe der Hirndruckfläche (AUC-ICP) mit RW 20mmHg in Beziehung zur Größe der Blutzuckerfläche (AUC-BG) mit RW 4 mmol/l. Einfache lineare Regressionsanalyse.

sqrt-Modell	$R^2$	p-Wert	Regressions- koeffizient B	Ordinatenabschnitt a (Konstante)	95%-Konfidenzintervall für B	
					Untergrenze	Obergrenze
AUC-BG RW 4 mmol/l	0,178	0,001	0,530	-1,521	0,241	0,820

Einflussvariable: AUC-BG mit RW 4 mmol/l, wurzeltransformiert

Abhängige Variable: AUC-ICP mit RW 25 mmHg, wurzeltransformiert

Bei Erhöhung des Blutzuckers steigt der Hirndruck bei Nicht-Diabetikern steiler an als bei Patienten ohne Diabetes mellitus (Abbildung 18). Es besteht jedoch eine eingeschränkte Validität durch geringe Fallzahlen bei den Diabetikern ( $n = 28/130$ ).

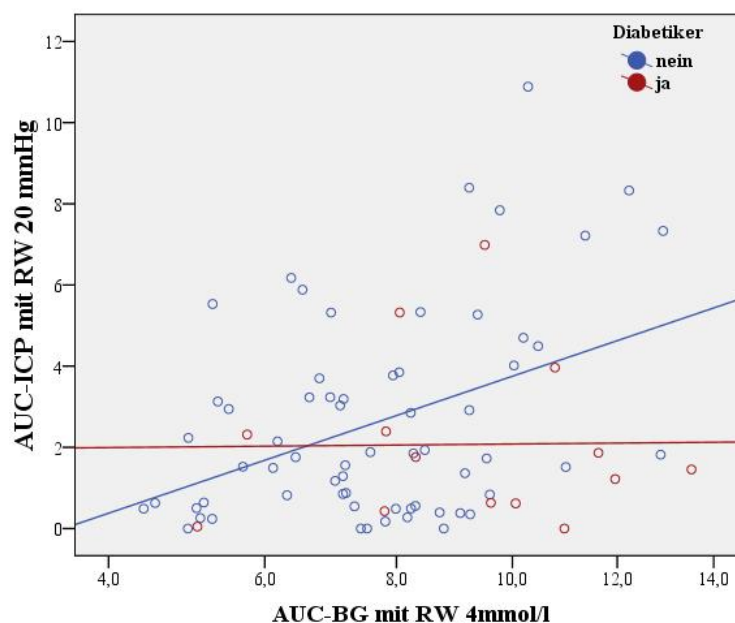


Abbildung 18: Zusammenhang zwischen der Hirndruckfläche (AUC-ICP) mit RW 20 mmHg und der Blutzuckerfläche (AUC-BG) mit RW 4 mmol/l; Vergleich Diabetiker mit Nicht-Diabetikern; Darstellung nach Einteilung farblich getrennt. Streudiagramm mit Regressionsgraden.



### 3.4.6 EINFLUSS AUF DIE NOTWENDIGKEIT EINER DEKOMPRESSIONSKRANIEKTOMIE

Bei 46 von 130 Patienten (35,4%) wurde eine operative Hirndruckentlastung mittels Dekompressionskraniektomie nötig.

Es zeigt sich, dass Patienten, bei denen im Verlauf eine operative Entlastung durchgeführt wird, signifikant größere Blutglukoseflächen aufweisen ( $p = 0,011$ ) (Tabelle 3.26 und Abbildung 19).

Tabelle 3.26: Rate der Dekompressionskraniektomie in Beziehung zur Blutzuckereinstellung anhand der Größe der Blutglukosefläche (AUC-BG) mit RW 4 mmol/l. Mann-Whitney-U-Test.

		Patienten [n, (Prozent)]	Median der AUC-BG RW 4 mmol/l	Grenzen der AUC-BG		Perzentile der AUC-BG		p-Wert
				Min.	Max.	25%	75%	
<b>Dekompressions- kraniektomie</b>	ja	46 (35,4%)	66,0	17,1	183,0	47,5	95,4	0,011
	nein	84 (64,6%)	51,0	9,0	143,0	30,7	71,4	

AUC-BG = Area under the Curve der Blutglukose; RW = Referenzwert

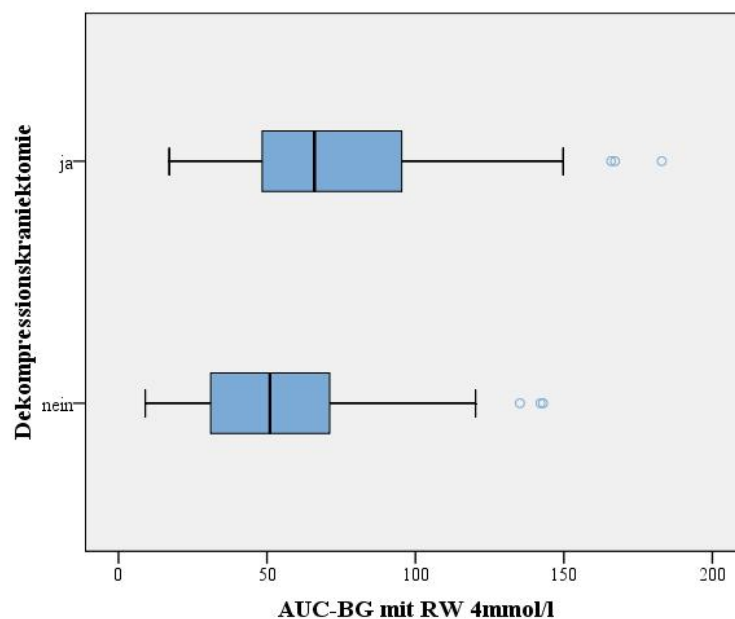


Abbildung 19: Zusammenhang zwischen Durchführung einer Dekompressionskraniektomie und der Größe der Blutglukosefläche (AUC-BG) mit RW 4 mmol/l. Boxplot.

Mit Zunahme der AUC-BG steigt die Rate an Entlastungsoperationen, OR = 1,015 [95%-KI: 1,004 – 1,026],  $p = 0,008$  (Tabelle 3.27).

Die Wahrscheinlichkeit der Notwendigkeit einer Dekompressionskraniektomie steigt bei jedem Anstieg der Blutglukosefläche um  $10 \text{ mmol/l} \times \text{h}$  im Verlauf um das  $1,015^{10}$ -fache = 1,16-fache, bei einer Ausgangswahrscheinlichkeit von z.B. 30% erhöht sich diese somit auf 33% (Vgl. Gleichung 7,

Seite 33). Bei Anstieg der AUC-BG (RW 4 mmol/l) von z.B.  $10 \text{ mmol/l} \times \text{h}$  auf  $60 \text{ mmol/l} \times \text{h}$  steigt die Wahrscheinlichkeit der Notwendigkeit zur Durchführung einer Dekompressionskraniektomie von 19,9 % auf 34,5% (Vgl. Gleichung 6, Seite 33).

Tabelle 3.27: Einfluss der Blutzuckerfläche (AUC-BG) mit RW 4 mmol/l auf die Rate an Dekompressionskraniektomien. Logarithmische Regressionsanalyse.

Modell	p-Wert	OR	95%-Konfidenzintervall für OR	
			Untergrenze	Obergrenze
AUC-BG RW 4 mmol/l	0,008	1,015	1,004	1,026

Einflussvariable: AUC-BG mit RW 4 mmol/l

Abhängige Variable: Dekompressionskraniektomie

Konstante = -1,543, B = 0,015

### 3.4.7 EINFLUSS AUF DIE DAUER DER INTENSIVBEHANDLUNG

Nachfolgend wird die Beziehung zwischen Blutzucker und Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation dargestellt.

In einer bezüglich des initialen GCS adjustierten Analyse (siehe Kapitel 3.3 IX, Seite 30) zeigt sich, dass die Liegedauer der Patienten auf der interdisziplinären Intensivstation durch den Blutzucker signifikant beeinflusst wird ( $p < 0,001$ ). Es besteht mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,846$  ein starker, positiver Zusammenhang. Je größer die AUC-BG mit RW 4 mmol/l ist, desto länger gestaltet sich der Aufenthalt der Studienteilnehmer auf der ITS.

Das Regressionsmodell ist Tabelle 3.28 zu entnehmen.

Tabelle 3.28: Liegedauer der Patienten auf ITS und Größe der Blutzuckerfläche (AUC-BG) mit RW 4 mmol/l; adjustiert nach dem initialen GCS. Multiple lineare Regressionsanalyse.

Modell	R <sup>2</sup>	p-Wert	Regressionskoeffizient B	Ordinatenabschnitt a (Konstante)	95%-Konfidenzintervall für B	
					Untergrenze	Obergrenze
AUC-BG RW 4 mmol/l	0,715	< 0,001	3,026	-4,289	2,683	3,368
GCS		0,003	-0,263		-0,436	-0,091

Einflussvariable: AUC-BG mit RW 4 mmol/l, wurzeltransformiert; adjustiert nach initialem GCS

Abhängige Variable: Liegedauer der Patienten auf ITS in Tagen

Modellsignifikanz von  $p < 0,001$

Anhand der linearen Regressionsgleichung:

Liegedauer der Patienten auf ITS in Tagen =  $-4,289 + 3,026 \times \sqrt{\text{AUC-BG mit RW 4mmol/l}} - 0,263 \times \text{GCS initial}$

kann verdeutlicht werden, dass sich bei einem Patienten, mit initialem GCS von 8, bei einer Erhöhung der AUC-BG um den Wert  $50 \text{ mmol/l} \times \text{h}$  (von  $10 \text{ mmol/l} \times \text{h}$  auf  $60 \text{ mmol/l} \times \text{h}$ ) die Liegedauer auf der ITS um fast 14 Tage verlängert. Das geschätzte Regressionsmodell ist gut geeignet, um die abhängige Variable (Liegedauer auf ITS in Tagen) mit Hilfe der AUC-BG RW 4 mmol/l, adjustiert nach dem initialen GCS, zu erklären.

Für die bildliche Darstellung wird der GCS in 3 Gruppen eingeteilt um die Auswirkungen bezüglich der Adjustierung zu verdeutlichen:

Gruppe 1:	GCS 4 – 5	Gruppe 2:	GCS 6 – 9
Gruppe 3:	GCS 10 – 15.		

In Abbildung 20 wird die Einteilung in den GCS-Gruppen farblich getrennt dargestellt. Es ist ersichtlich, dass Patienten mit besserem Ausgangszustand (GCS 10 – 15) weniger stark auf eine Erhöhung der Blutzuckerfläche reagieren, d.h. sich die Liegedauer auf ITS weniger stark verlängert, als bei Patienten mit einem schlechten neurologischen Zustand bei Aufnahme (GCS < 10). Auf eine nähere Untersuchung wurde verzichtet.

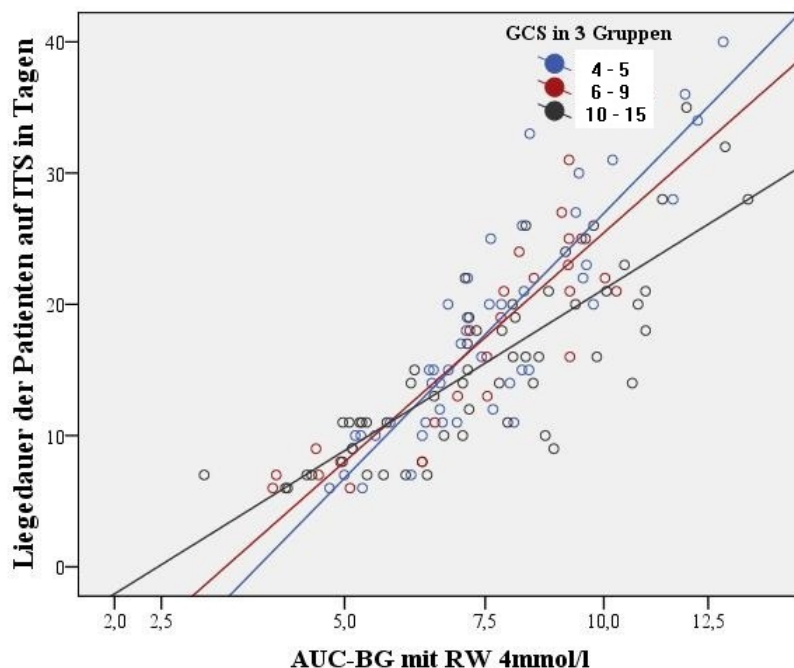


Abbildung 20: Zusammenhang zwischen Liegedauer der Patienten auf ITS in Tagen und der Größe der Blutzuckerfläche (AUC-BG) mit RW 4 mmol/l, adjustiert nach dem GCS, Darstellung nach Einteilung farblich getrennt. Streudiagramm mit Regressionsgrade.

### 3.4.8 EINFLUSS AUF DAS OUTCOME

Ein weiteres, wichtiges Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Analyse der Auswirkung erhöhter Blutzuckerwerte auf das Outcome der Patienten mit mittelschwerem und schwerem Schädel-Hirn-Trauma. Wie eingangs erwähnt, werden als Outcome-Messwerte sowohl der Glasgow Outcome Score (GOS) als auch die modified Rankin Scale (mRS) verwendet.

#### 3.4.8.1 GLASGOW OUTCOME SCORE

Die Beurteilung des Outcome anhand des Glasgow Outcome Scores in Bezug auf die Blutzuckerfläche (AUC-BG mit RW 4 mmol/l) ergibt einen signifikanten Zusammenhang beider Größen ( $p < 0,001$ ).

Im Rang-Vergleich wird deutlich, je höher die Blutglukosewerte über den gesamten Aufenthalt der Patienten sind, desto schlechter ist ihr Outcome (Tabelle 3.29). Während Patienten mit guter Erholung (GOS 5) einen Median der AUC-BG von 24,7 mmol/l  $\times$  h aufweisen, steigt dieser mit Verschlechterung des Outcome stetig bis auf 70,5 (GOS 2) an. Eine Ausnahme bildet die Gruppe der verstorbenen Patienten, bei denen sich die Blutzuckerwerte insgesamt auf einem niedrigen Niveau befinden.

Tabelle 3.29: Vergleich des Blutzuckers (AUC-BG) mit RW 4 mmol/l bzgl. Glasgow Outcome Scores (GOS). Mann-Whitney-U-Test.

GOS	Patienten, [n, (Prozent)]	Median der AUC-BG RW 4 mmol/l	Grenzen der AUC-BG		Perzentile der AUC-BG		p-Wert
			Min.	Max.	25%	75%	
1	11 (8,5%)	44,2	28,0	84,9	33,1	49,9	< 0,001
2	39 (30,0%)	70,5	22,7	167,2	51,3	95,5	
3	50 (38,5%)	61,6	15,4	183,0	41,1	91,3	
4	19 (14,6%)	49,9	16,8	68,5	27,7	60,5	
5	11 (8,5%)	24,7	9,0	63,1	19,5	37,4	

GOS = Glasgow Outcome Score: 1 = Tod, 2 = Wachkoma, persistierender vegetativer Zustand, 3 = schwere Behinderung (Hemiparese, Füttern), 4 = leichte Behinderung (Bewegen Zimmerebene), 5 = gute Erholung (uneingeschränkte Bewegung); AUC-BG = Area under the Curve der Blutglukose; RW = Referenzwert

Da kleine Blutzuckerflächen sowohl für niedrige als auch für hohe GOS vorliegen und somit kein monotoner Zusammenhang besteht, stimmt die grundlegende Modellannahme nicht. Abbildung 21 verdeutlicht diese Feststellung bildlich. Daher wird von einer Regression abgesehen. Es lässt sich jedoch ein Trend hin zu einem besseren Outcome (höherer GOS) bei niedrigeren BZ-Flächen aufdecken.

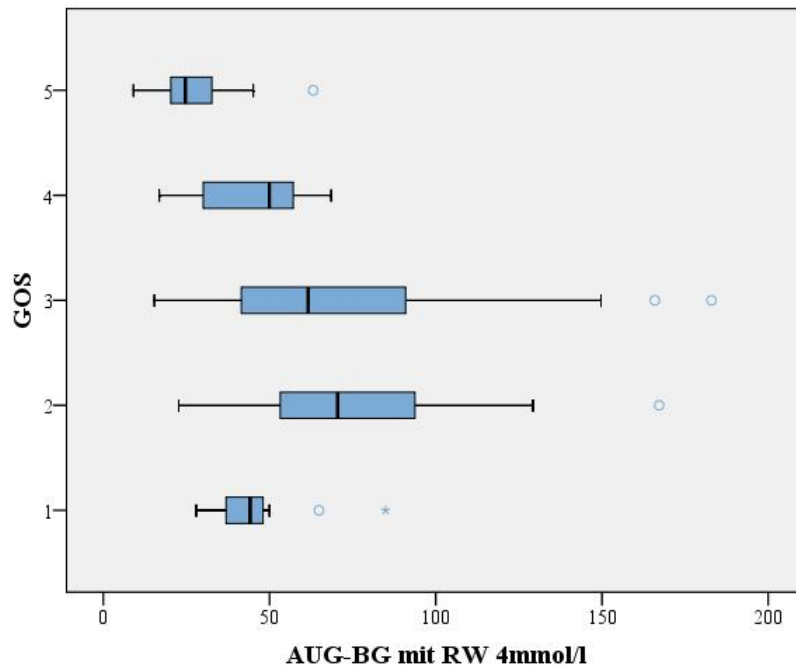


Abbildung 21: Zusammenhang zwischen Glasgow Outcome Score (GOS) und der Größe der Blutzuckerfläche (AUC-BG). Boxplot.

1 = Tod, 2 = Wachkoma, persistierender vegetativer Zustand, 3 = schwere Behinderung (Hemiparese, Füttern), 4 = leichte Behinderung (Bewegen Zimmerebene), 5 = gute Erholung (uneingeschränkte Bewegung)

#### 3.4.8.2 MODIFIED RANKIN SCALE

Die Blutzuckerwerte unterscheiden sich hinsichtlich der Mediane in den verschiedenen Gruppen der modified Rankin Scale ebenfalls signifikant voneinander ( $p < 0,001$ ). Das Outcome gestaltet sich umso schlechter je höher die Blutzuckerfläche (RW 4 mmol/l) ist (Tabelle 3.30 und Abbildung 22, Seite 48). Allerdings ist zu beachten, dass der Wert in Gruppe 0 aufgrund nur eines in die Analyse eingeschlossenen Patienten nicht gewertet werden kann. Die verstorbenen Patienten weisen, analog zum GOS, niedrigere BZ-Werte auf.

Tabelle 3.30: Vergleich der Blutzuckerfläche (AUC-BG) mit RW 4 mmol/l bzgl. der modified Rankin Scale (mRS). Mann-Whitney-U-Test.

mRS	Patienten [n, (Prozent)]	Median der AUC-BG RW 4 mmol/l	Grenzen der AUC-BG		Perzentile der AUC-BG		p-Wert
			Min.	Max.	25%	75%	
0	1 (0,8%)	-	-	-	-	-	< 0,001
1	6 (4,6%)	25,5	17,1	63,1	20,1	61,1	
2	6 (4,6%)	27,3	19,5	45,1	23,4	39,3	
3	16 (12,3%)	40,5	16,8	68,5	28,9	56,8	
4	34 (26,2%)	62,6	15,7	167,2	40,7	93,1	
5	56 (43,1%)	70,4	15,4	167,2	51,2	91,7	
6	11 (8,5%)	44,2	28,0	84,9	33,1	49,9	

mRS = modified Rankin Scale: 0 = keine Symptome, 1 = keine signifikanten Einschränkungen trotz Symptomen, 2 = Unfähigkeit alle früheren Aktivitäten auszuführen, jedoch in der Lage ohne Hilfe auszukommen, 3 = hilfebedürftig, jedoch geh fähig, 4 = Unfähigkeit ohne Hilfe zu gehen und den körperlichen Bedürfnissen ohne Hilfe nachzukommen, 5 = bettlägerig, inkontinent, ständig hilfebedürftig, 6 = Tod; AUC-BG = Area under the Curve der Blutglukose; RW = Referenzwert

Analog zum GOS existieren kleine Blutzuckerflächen sowohl für niedrige als auch für hohe mRS-Werte und somit fehlt ebenfalls ein monotoner Zusammenhang: die grundlegende Modellannahme stimmt nicht. Abbildung 22 verdeutlicht diese Feststellung anhand eines Boxplots. Es wird auch hier von einer Regression abgesehen. Der Trend hin zu einem besseren Outcome (höherer mRS) bei niedrigeren BZ-Flächen ist jedoch ersichtlich; analog zum GOS.

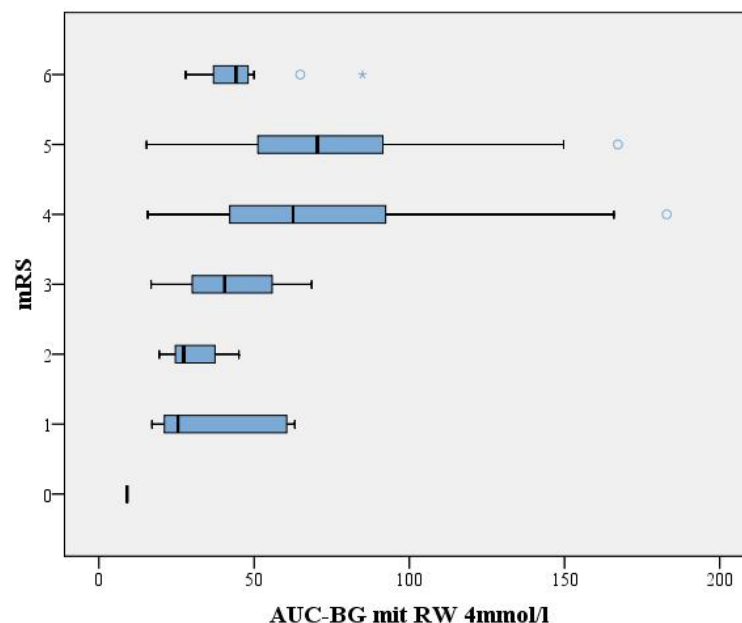


Abbildung 22: Zusammenhang zwischen modified Rankin Scale (mRS) und der Größe der Blutzuckerfläche (AUC-BG) mit RW 4 mmol/l. Boxplot.

### 3.5 METHODENVERGLEICH

In diesem Teil wird untersucht, inwiefern sich beide Therapiegruppen (n = 65 IITG vs. 65 CTG) hinsichtlich der Verlaufs- und Outcomemesswerte voneinander unterscheiden.

#### 3.5.1 GÜTE DER THERAPIE

Die Zielsetzung, in der Gruppe der intensivierten Insulintherapie (n = 65) niedrigere Blutglukosespiegel als in der Gruppe mit konventioneller Insulintherapie (n = 65) zu erreichen, war nicht komplett zufriedenstellend umsetzbar. In Tabelle 3.31 wird ersichtlich, dass sich beide Therapiegruppen in Bezug auf die Blutzuckerfläche (AUC-BG mit Referenzwert 4 mmol/l) statistisch nicht voneinander unterscheiden (Median: 57,9 CTG vs. 53,7 IITG; p = n.s.). Hebt man den Referenzwert der Blutzuckerfläche auf 7, 8 oder 10 mmol/l an, wird deutlich, dass die Gruppe der intensivierten Insulintherapie niedrigere Mediane über diesen steigenden Referenzwerten aufweist. Es sei angemerkt, dass es sich bei der Blutzuckerfläche (AUC-BG) um eine rechtsschiefe Verteilung handelt. Deshalb wird das Verhältnis der Flächen-Mediane (IITG/CTG) herangezogen, um eine Vorstellung von dem Unterschied bzw. der Übereinstimmung bezüglich der Referenzwerte zu gewinnen: RW 4 mmol/l: 92,7%; RW 7 mmol/l: 81,0%; RW 8 mmol/l: 57,4%; RW 10 mmol/l: 15,0%. In diesem Zusammenhang sollte erwähnt werden, dass im Bereich der hyperglykämischen Episoden mit Anstieg des Blutzuckers über 10 mmol/l meist nur noch Patienten der konventionell therapierten Gruppe vertreten sind.

Auch wenn das angestrebte Ziel der statistisch signifikanten Unterschiedlichkeit der Flächen-Mediane nicht erreicht wurde, zeigt auch die zunehmend divergierende Übereinstimmung der Flächen-Mediane, dass sich bei der intensivierten Insulintherapie insgesamt eine bessere Blutzuckereinstellung mit einem deutlichen Trend hin zur Normoglykämie mit weniger Ausreißern und geringeren Maximalwerten der Blutglukosefläche erreichen lässt (Abbildung 23, Seite 50).

Tabelle 3.31: Größe der Blutzuckerflächen (AUC-BG) beider Therapiegruppen im Vergleich (Mediane, Grenzen, Perzentile). Mann-Whitney-U-Test.

	Therapieform	Median	Grenzen		Perzentile		p-Wert
			Min.	Max.	25%	75%	
AUC-BG RW 4 mmol/l	CTG	57,9	15,4	183,0	34,4	86,7	n.s.
	IITG	53,7	9,0	167,2	40,9	79,8	
AUC-BG RW 7 mmol/l	CTG	16,8	2,3	110,3	7,9	34,9	0,055
	IITG	13,6	0,5	75,5	5,0	22,7	
AUC-BG RW 8 mmol/l	CTG	9,4	0,5	89,8	3,0	21,0	0,009
	IITG	5,4	0,0	49,0	1,4	11,1	
AUC-BG RW 10 mmol/l	CTG	2,0	0,0	54,6	0,2	8,2	0,005
	IITG	0,3	0,0	22,7	0,0	3,5	

CTG = Gruppe mit konventioneller Insulintherapie; IITG = Gruppe mit intensivierter Insulintherapie;  
AUC-BG = Area under the Curve der Blutglukose; RW = Referenzwert

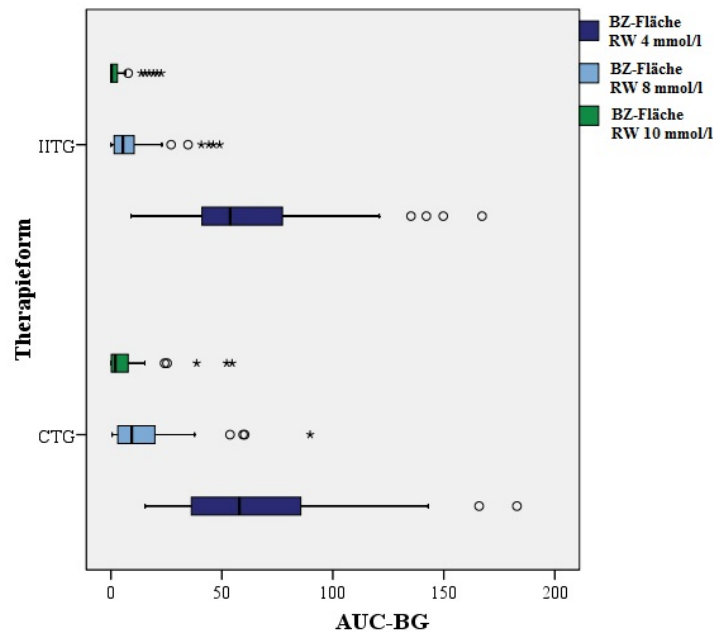


Abbildung 23: Unterschiede der Größe der Blutzuckerflächen mit den Referenzwerten 4 mmol/l, 8 mmol/l und 10 mmol/l beider Therapiegruppen im Vergleich. Boxplot.

CTG = Gruppe mit konventioneller Insulintherapie; IITG = Gruppe mit intensivierter Insulintherapie; AUC-BG = Area under the Curve der Blutglukose

### 3.5.2 KONTROLLIERTE BEATMUNG

Bezüglich der Notwendigkeit einer kontrollierten Beatmung zeigt sich, dass es anteilmäßig keinen Unterschied im Vergleich beider Therapiegruppen gibt ( $\chi^2$ -Test:  $p = 0,226$ ). Jedoch ist in der Gruppe der intensivierten Insulintherapie die Rate der kontrollierten Ventilation im Vergleich zur Gruppe mit konventioneller Insulintherapie um 6,1% geringer (87,7% IITG vs. 93,8% CTG) (Tabelle 3.32).

Tabelle 3.32: Anteil der kontrolliert beatmeten Patienten beider Therapiegruppen im Vergleich [n, (Prozent)].  $\chi^2$ -Test.

	Therapieform		Patienten gesamt	p-Wert
	CTG	IITG		
<b>kontrollierte Beatmung</b>	61 (93,8%)	57 (87,7%)	118 (90,8%)	n.s.

CTG = Gruppe mit konventioneller Insulintherapie; IITG = Gruppe mit intensivierter Insulintherapie  
 $p = 0,226$

Die Beatmungsdauer ist im Mittel in beiden Therapiegruppen identisch ( $p = \text{n.s.}$ ), wobei die IITG ein niedrigeres Maximum (16 Tage IITG vs. 17,3 Tage CTG) bei jedoch höherem Median (5,1 Tage IITG vs. 5,0 Tage CTG) aufweist (siehe Tabelle 3.33, Seite 51).



Tabelle 3.33: Beatmungsdauer in Stunden beider Therapiegruppen im Vergleich (Mediane, Grenzen, Perzentile). Mann-Whitney-U-Test.

	Therapieform	Median	Grenzen		Perzentile		p-Wert
			Min.	Max.	25%	75%	
<b>Beatmungsdauer</b> [Stunden]	CTG	119,0	0,0	416,0	58,0	215,1	n.s.
	IITG	122,0	0,0	384,0	48,5	215,5	

CTG = Gruppe mit konventioneller Insulintherapie; IITG = Gruppe mit intensivierter Insulintherapie

### 3.5.3 GESAMT-SAPS II

Die täglichen Durchschnittswerte des 24-stündlich erhobenen SAPS II, der die Erkrankungsschwere der Patienten auf der Basis von physiologischen Daten beschreibt (siehe Anlagen, Seite P) sind in der Gruppe der Patienten mit konservativer Insulintherapie signifikant niedriger ( $p < 0,001$ ). Es sei angemerkt, dass es sich bei den täglichen Durchschnittswerten des SAPS II um eine rechtsschiefe Verteilung handelt. Daher wird das Verhältnis der Mediane (CTG/IITG) herangezogen, um eine Vorstellung von dem Unterschied bzw. der Übereinstimmung der Werte zu gewinnen: SAPS II: 53,4%,  $p < 0,001$  (Tabelle 3.34).

Tabelle 3.34: SAPS II beider Therapiegruppen im Vergleich; Tagesdurchschnitt (Mediane, Grenzen, Perzentile). Mann-Whitney-U-Test.

	Therapieform	Median	Grenzen		Perzentile		p-Wert
			Min.	Max.	25%	75%	
<b>SAPS II</b>	CTG	16,7	1,6	47,5	12,6	23,9	< 0,001
	IITG	31,3	13,3	67,9	23,7	40,9	

CTG = Gruppe mit konventioneller Insulintherapie; IITG = Gruppe mit intensivierter Insulintherapie

### 3.5.4 DAUER BIS ZUR ORALISIERUNG

Die Dauer der parenteralen Nahrungszufuhr und Sondenkost unterscheidet sich deutlich in beiden Therapiegruppen (Tabelle 3.35 und Abbildung 24). Patienten der IITG haben eine deutlich kürzere Dauer bis zur Umstellung auf eine orale Ernährung (Median: 15 Tage IITG vs. 18 Tage CTG,  $p < 0,031$ ).

Tabelle 3.35: Dauer bis zur Oralisierung in Tagen beider Therapiegruppen im Vergleich (Mediane, Grenzen, Perzentile). Mann-Whitney-U-Test.

	Therapieform	Median	Grenzen		Perzentile		p-Wert
			Min.	Max.	25%	75%	
<b>Dauer bis zur Oralisierung [Tage]</b>	CTG	18,0	0	53	9,0	28,5	0,031
	IITG	15,0	0	37	6,5	21,5	

CTG = Gruppe mit konventioneller Insulintherapie; IITG = Gruppe mit intensivierter Insulintherapie

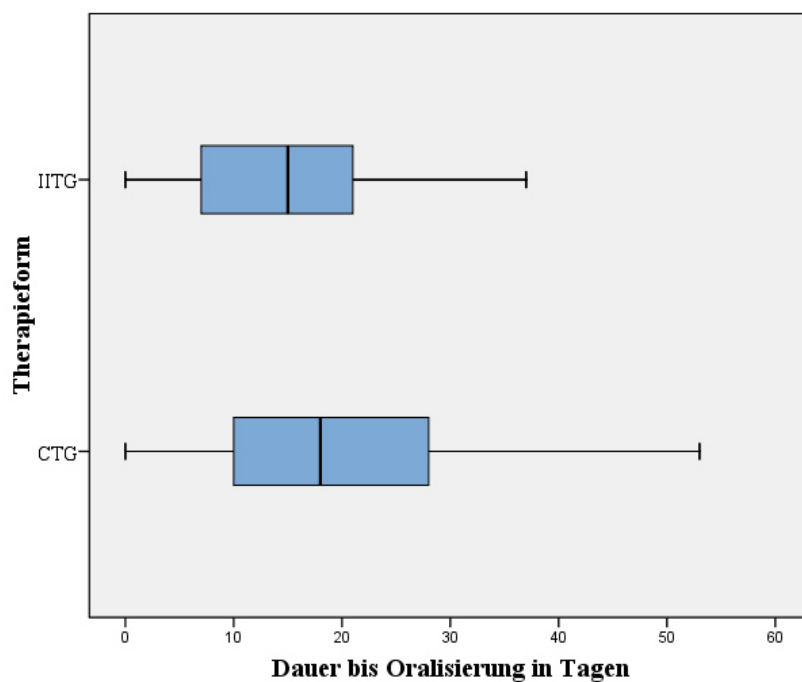


Abbildung 24: Vergleich der Dauer bis zur Oralisierung beider Therapiegruppen. Boxplot.

CTG = Gruppe mit konventioneller Insulintherapie; IITG = Gruppe mit intensivierter Insulintherapie

### 3.5.5 AUFTRETEN VON INFEKTIONEN

Beide Therapiegruppen divergieren hinsichtlich der Rate der Infektionsereignisse voneinander (Tabelle 3.36). Die IITG zeigt insgesamt eine signifikant geringere Anzahl an Infektionen als sie in der Gruppe mit konventioneller Insulintherapie auftreten (41/65 = 63,1% IITG vs. 55/65 = 84,6% CTG,  $\chi^2$ -Test:  $p = 0,005$ ) (Abbildung 25).

Am Beispiel der Harnwegsinfektionen (Tabelle 3.36: unter „diverse Infektionen“ gruppiert; im Speziellen nicht aufgeführt) wird dieser Effekt ebenfalls erkenntlich (3/65 = 4,6% IITG vs. 15/65 = 23,1% CTG,  $\chi^2$ -Test:  $p = 0,002$ ). Unterschiede bezüglich Wundinfektionen (Tabelle 4.43: unter „diverse Infektionen“ gruppiert; im Speziellen nicht aufgeführt) zeigen sich nicht (3/65 = 4,6% IITG vs. 6/65 = 9,2% CTG, Fisher's exact test:  $p = \text{n.s.}$ ). Hinsichtlich Pneumonien kann ebenfalls ein deutlicher Trend, der jedoch statistisch nicht signifikant war, zu geringeren Fallzahlen in der IITG festgestellt werden (36/65 = 55,4% IITG vs. 44/65 = 67,7% CTG,  $\chi^2$ -Test:  $p = \text{n.s.}$ ).

Tabelle 3.36: Infektionsereignisse beider Therapiegruppen im Vergleich [n, (Prozent)].  $\chi^2$ -Test/Fisher's exact test.

	Therapieform		Patienten gesamt	p-Wert
	CTG	IITG		
<b>Pneumonie</b>	44 (67,7%)	36 (55,4%)	80 (61,5%)	n.s.
<b>diverse Infektion</b>	35 (53,8%)	16 (24,6%)	51 (39,2%)	0,002
<b>Infektion generell</b>	55 (84,6%)	41 (63,1%)	96 (73,8%)	0,005

CTG = Gruppe mit konventioneller Insulintherapie; IITG = Gruppe mit intensivierter Insulintherapie

Diverse Infektionen: Sepsis, Harnwegsinfektion, Wundinfektionen, andere.

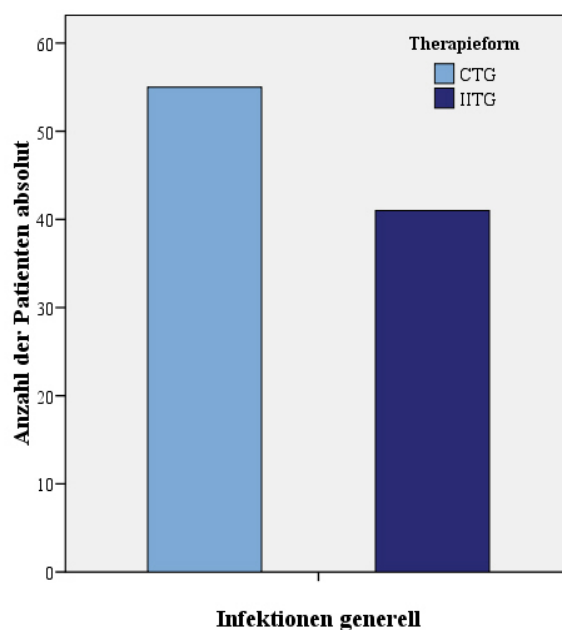


Abbildung 25: Absolute Anzahl der Infektionsereignisse beider Therapiegruppen im Vergleich.

CTG = Gruppe mit konventioneller Insulintherapie; IITG = Gruppe mit intensivierter Insulintherapie

### 3.5.6 HIRNDRUCKMANAGEMENT

#### 3.5.6.1 DEMOGRAPHIE

Insgesamt wurden von den 130 Patienten 78 (60%) mit einer ICP-Sonde zur Hirndruckmessung versorgt. Studienteilnehmer der intensivierten Insulintherapie wurden signifikant häufiger gemonitort als die konventionelle Gruppe ( $47/65 = 72,3\%$  IITG vs.  $31/65 = 47,7\%$  CTG,  $\chi^2$ -Test:  $p = 0,004$ ) (Tabelle 3.37). Die insgesamt 78 Patienten, die ein Hirndruckmonitoring erhielten, unterscheiden sich in beiden Patientenkollektiven hinsichtlich der demographischen Daten nicht voneinander ( $p = \text{n.s.}$ ) (Tabelle 3.37 und Tabelle 3.38). In Bezug auf die Messdauer des intrakraniellen Druckes besteht ebenfalls keine Divergenz ( $p = \text{n.s.}$ ).

Tabelle 3.37: Demographische Daten der Patienten beider Therapiegruppen mit Hirndruckmessung im Vergleich [n, (Prozent)].  $\chi^2$ -Test.

	Therapieform		Patienten gesamt	p-Wert
	CTG	IITG		
<b>ICP-Sonde</b>	31 (47,7%)	47 (72,3%)	78 (60,0%)	0,007
<b>Geschlecht männlich</b>	22 (71,0%)	38 (80,9%)	60 (76,9%)	n.s.
<b>Diabetiker</b>	5 (16,1%)	9 (19,1%)	14 (17,9%)	n.s.

CTG = Gruppe mit konventioneller Insulintherapie; IITG = Gruppe mit intensivierter Insulintherapie

Tabelle 3.38: Demographische Daten der Patienten beider Therapiegruppen mit Hirndruckmessung im Vergleich (Mediane, Grenzen, Perzentile). Mann-Whitney-U-Test.

	Therapieform	Median	Grenzen		Perzentile		p-Wert
			Min.	Max.	25%	75%	
<b>Alter</b> [Jahre]	CTG	45,0	18,0	89,0	24,0	65,0	n.s.
	IITG	56,0	18,0	85,0	29,0	69,0	
<b>BZ initial</b> [mmol/l]	CTG	7,6	4,8	15,8	6,4	8,7	n.s.
	IITG	8,0	3,7	20,4	6,7	9,1	
<b>GCS initial</b>	CTG	8,0	3,0	15,0	4,0	12,0	n.s.
	IITG	8,0	3,0	15,0	4,0	13,0	
<b>Liegedauer der ICP-Sonde</b> [Tage]	CTG	8,0	3,3	20,0	5,8	10,5	n.s.
	IITG	9,0	0,5	26,5	5,8	11,5	

CTG = Gruppe mit konventioneller Insulintherapie; IITG = Gruppe mit intensivierter Insulintherapie

### 3.5.6.2 VERGLEICH DES INTRAKRANIELLEN DRUCKES

In Bezug auf den intrakraniellen Druck zeigt sich in der IITG ein deutlicher, wenn auch nicht signifikanter, Trend hin zu niedrigeren ICP-Werten über den gesamten ITS-Aufenthalt (Tabelle 3.39). Auch der Maximalwert der Hirndruckfläche fällt in der Gruppe der intensivierten Insulintherapie niedriger aus (RW 20 mmHg: 69,4 IITG vs. 118,5 CTG). Es sei angemerkt, dass es sich bei der Hirndruckfläche (AUC-ICP) um eine rechtsschiefe Verteilung handelt. Deshalb wird das Verhältnis der Mediane (IITG/CTG) herangezogen, um eine Vorstellung von dem Unterschied zu gewinnen: RW 20 mmHg:  $2,3/3,5 = 65,7\%$  ( $p = \text{n.s.}$ ); RW 25 mmHg:  $0,6/1,4 = 42,9\%$  ( $p = \text{n.s.}$ ); RW 30 mmHg:  $0,2/0,8 = 25\%$  ( $p = \text{n.s.}$ ). Hebt man den Referenzwert der Hirndruckfläche auf 25 bzw. 30 mmHg an, wird deutlich, dass die Gruppe der intensivierten Insulintherapie im Verhältnis zur Vergleichsgruppe niedrigere Mediane über diesen steigenden Referenzwerten hat. Im Bereich der Episoden mit Anstieg des Hirndrucks über 30 mmol/l sinkt das Verhältnis der Mediane auf ein 25%-Niveau zugunsten der Gruppe mit intensivierter Insulintherapie.

Tabelle 3.39: Hirndruckmanagement mittels ICP-Sonde sowie Größe der Hirndruckfläche (AUC-ICP) beider Therapiegruppen im Vergleich (Mediane, Grenzen, Perzentile). Mann-Whitney-U-Test.

	Therapieform	Median	Grenzen		Perzentile		p-Wert
			Min.	Max.	25%	75%	
<b>AUC-ICP RW 20 mmHg</b>	CTG	3,5	0,0	118,5	0,7	16,1	n.s.
	IITG	2,3	0,0	69,4	0,3	10,4	
<b>AUC-ICP RW 25 mmHg</b>	CTG	1,4	0,0	66,2	0,004	6,7	n.s.
	IITG	0,6	0,0	37,6	0,004	4,3	
<b>AUC-ICP RW 30 mmHg</b>	CTG	0,8	0,0	26,0	0,0	3,7	n.s.
	IITG	0,2	0,0	17,1	0,0	1,1	

CTG = Gruppe mit konventioneller Insulintherapie; IITG = Gruppe mit intensivierter Insulintherapie  
AUC-ICP = Area under the Curve des Hirndrucks; RW = Referenzwert

### 3.5.7 NOTWENDIGKEIT EINER DEKOMPRESSIONSKRANIEKTOMIE

Insgesamt wurde während des stationären Aufenthaltes auf der Intensivstation bei 46 von 130 Patienten (35,4%) eine operative Hirndruckentlastung notwendig. Im Vergleich ist in den Reihen der IITG eine derartige Dekompressionskraniektomie zwar nicht signifikant, jedoch prozentual weniger häufig nötig als in der CTG (18/65 = 27,7% IITG vs. 28/65 = 43,1% CTG,  $\chi^2$ -Test:  $p = \text{n.s.}$ ) (Tabelle 3.40 und Abbildung 26).

Tabelle 3.40: Rate der Dekompressionskraniektomien beider Therapiegruppen im Vergleich [n, (Prozent)].  $\chi^2$ -Test.

	Therapieform		Patienten gesamt	p-Wert
	CTG	IITG		
<b>Dekompressionskraniektomie</b>	28 (43,1%)	18 (27,7%)	46 (35,4%)	n.s.

CTG = Gruppe mit konventioneller Insulintherapie; IITG = Gruppe mit intensivierter Insulintherapie

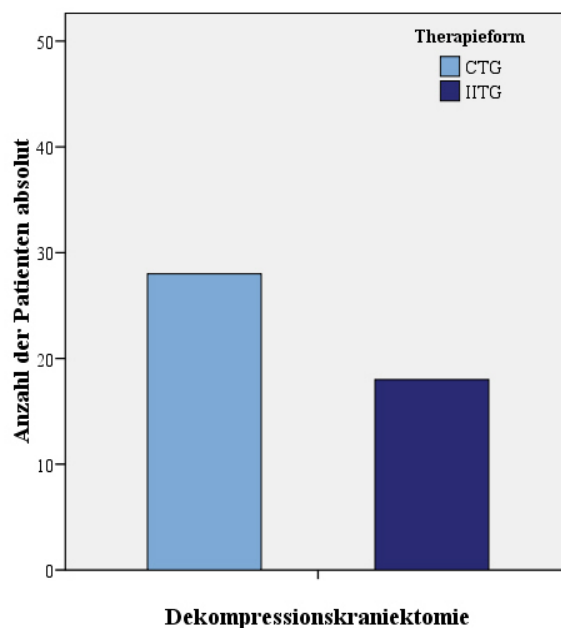


Abbildung 26: Absoluter Anteil der Dekompressionskraniektomien beider Therapiegruppen im Vergleich. CTG = Gruppe mit konventioneller Insulintherapie; IITG = Gruppe mit intensivierter Insulintherapie

### 3.5.8 INTENSIVBETREUUNG UND KRANKENHAUSLIEGEDAUER

Die durchschnittliche Verweildauer der 130 Patienten auf der Intensivstation beträgt im Mittel 16,7 Tage. Diesbezüglich zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapiegruppen (Median: 16,0 Tage IITG vs. 14,0 Tage CTG,  $p = \text{n.s.}$ ) (Tabelle 3.41).

Tabelle 3.41: Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation sowie im Krankenhaus beider Therapiegruppen im Vergleich [Mediane, Grenzen, Perzentile]. Mann-Whitney-U-Test.

	Therapieform	Median	Grenzen		Perzentile		p-Wert
			Min.	Max.	25%	75%	
<b>ITS-Liegedauer</b> [Tage]	CTG	14,0	6	40	10,0	21,0	n.s.
	IITG	16,0	7	36	11,0	22,0	
<b>Krankenhaus-Liegedauer</b> [Tage]	CTG	18,0	6	40	11,0	23,0	n.s.
	IITG	16,0	7	37	13,0	24,5	

CTG = Gruppe mit konventioneller Insulintherapie; IITG = Gruppe mit intensivierter Insulintherapie

### 3.5.9 OUTCOME

#### 3.5.9.1 GLASGOW OUTCOME SCORE

Vergleicht man das Outcome der 130 Studienteilnehmer in den einzelnen GOS-Gruppen beider Therapieformen, so zeigen sich keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 3.42). Die Krankenhausmortalität in beiden Therapiegruppen unterscheidet sich statistisch nicht ( $3/65 = 4,6\%$  CTG vs.  $8/65 = 12,3\%$  IITG,  $\chi^2$ -Test:  $p = \text{n.s.}$ ). Die grafische Darstellung erfolgt als Balkendiagramm in Abbildung 27, Seite 58.

Tabelle 3.42: Glasgow Outcome Score beider Therapiegruppen im Vergleich [n, (Prozent)].  $\chi^2$ -Test.

GOS	Therapieform		Patienten gesamt	p-Wert
	CTG	IITG		
<b>1</b>	3 (4,6%)	8 (12,3%)	11 (8,5%)	n.s.
<b>2</b>	18 (27,7%)	21 (32,3%)	39 (30,0%)	
<b>3</b>	32 (49,2%)	18 (27,7%)	15 (38,5%)	
<b>4</b>	7 (10,8%)	12 (18,5%)	19 (14,6%)	
<b>5</b>	5 (7,7%)	6 (9,2%)	11 (8,5%)	
<b>Gesamt</b>	65 (100%)	65 (100%)	130 (100%)	

GOS: 1 = Tod, 2 = Wachkoma, persistierender vegetativer Zustand, 3 = schwere Behinderung (Hemiparese, Füttern), 4 = leichte Behinderung (Bewegen Zimmerebene), 5 = gute Erholung (uneingeschränkte Bewegung); CTG = Gruppe mit konventioneller Insulintherapie; IITG = Gruppe mit intensivierter Insulintherapie

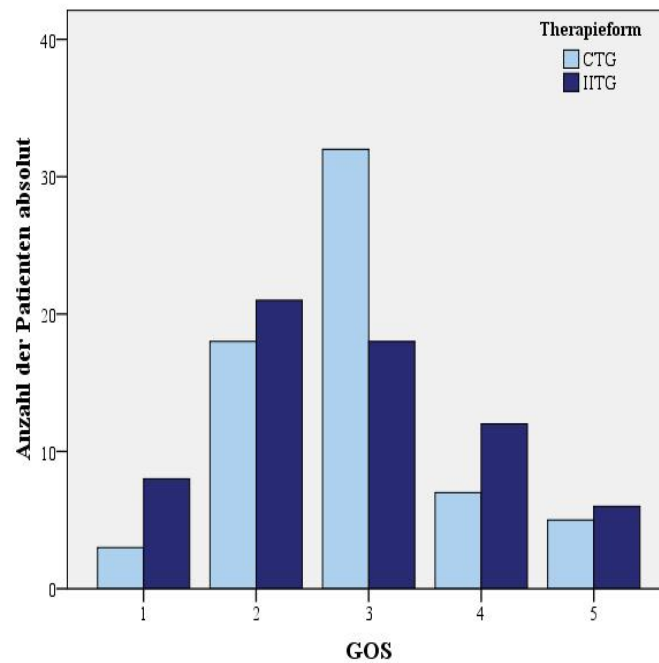


Abbildung 27: Absoluter Anteil des Glasgow Outcome Scores (GOS) beider Therapiegruppen im Vergleich. GOS: 1 = Tod, 2 = Wachkoma, persistierender vegetativer Zustand, 3 = schwere Behinderung (Hemiparese, Füttern), 4 = leichte Behinderung (Bewegen Zimmerebene), 5 = gute Erholung (uneingeschränkte Bewegung) CTG = Gruppe mit konventioneller Insulintherapie; IITG = Gruppe mit intensivierter Insulintherapie

### GOS dichotomisiert

Bei einer dichotomen Einteilung des GOS in zwei Gruppen (GOS 4 & 5 und GOS 1 – 3) zeigt sich ein deutlicher Trend, dass die Teilnehmer der IITG ein besseres Outcome aufweisen. Studienteilnehmer der konventionellen Gruppe sind in 81,5% der Fälle schwer behindert oder während der Studie verstorben, während dies nur bei 72,3% der Gruppe der intensivierten Insulintherapie zutrifft ( $\chi^2$ -Test:  $p = \text{n.s.}$ ) (Tabelle 3.43 und Abbildung 28).

Tabelle 3.43: Glasgow Outcome Score unterteilt in GOS 4 + 5 und GOS 1 – 3 beider Therapiegruppen im Vergleich [n, (Prozent)].  $\chi^2$ -Test.

GOS	Therapieform		Patienten gesamt	p-Wert
	CTG	IITG		
<b>4 + 5</b>	12 (18,5%)	18 (27,7%)	30 (23,1%)	n.s.
<b>1 – 3</b>	53 (81,5%)	47 (72,3%)	100 (76,9%)	
<b>Gesamt</b>	65 (100%)	65 (100%)	130 (100%)	

GOS: 1 = Tod, 2 = Wachkoma, persistierender vegetativer Zustand, 3 = schwere Behinderung (Hemiparese, Füttern), 4 = leichte Behinderung (Bewegen Zimmerebene), 5 = gute Erholung (uneingeschränkte Bewegung); CTG = Gruppe mit konventioneller Insulintherapie; IITG = Gruppe mit intensivierter Insulintherapie



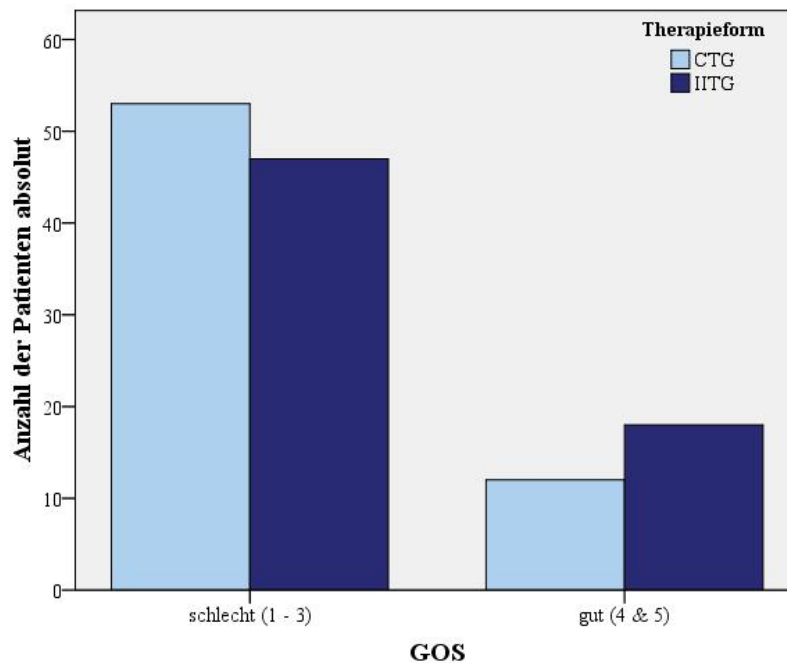


Abbildung 28: Absoluter Anteil des Glasgow Outcome Scores (GOS) dichotomisiert beider Therapieformen im Vergleich.

GOS: 1 = Tod, 2 = Wachkoma, persistierender vegetativer Zustand, 3 = schwere Behinderung (Hemiparese, Füttern), 4 = leichte Behinderung (Bewegen Zimmerebene), 5 = gute Erholung (uneingeschränkte Bewegung)

CTG = Gruppe mit konventioneller Insulintherapie; IITG = Gruppe mit intensivierter Insulintherapie

### 3.5.9.2 MODIFIED RANKIN SCALE

#### mRS dichotomisiert

In Bezug auf die modified Rankin Scale dichotomisiert in die Gruppen mRS 0 – 3 und mRS 4 – 6 zeigt sich kein Effekt der intensivierten Insulintherapie in Bezug auf ein besseres Outcome ( $\chi^2$ -Test:  $p = \text{n.s.}$ ) (Tabelle 3.44).

Tabelle 3.44: Modified Rankin Scale unterteilt in „gut“ (mRS 0 - 3) und „schlecht“ (mRS 4 – 6) beider Therapiegruppen im Vergleich [n, (Prozent)].  $\chi^2$ -Test.

mRS	Therapieform		Patienten gesamt	p-Wert
	CTG	IITG		
0 – 3	14 (21,5%)	15 (23,1%)	29 (22,3%)	n.s.
4 – 6	51 (78,5%)	50 (76,9%)	101 (77,7%)	
Gesamt	65 (100%)	65 (100%)	130 (100%)	

mRS: 0 = keine Symptome, 1 = keine signifikanten Einschränkungen trotz Symptomen, 2 = Unfähigkeit alle früheren Aktivitäten auszuführen, jedoch in der Lage ohne Hilfe auszukommen, 3 = hilfebedürftig, jedoch gehfähig, 4 = Unfähigkeit ohne Hilfe zu gehen und den körperlichen Bedürfnissen ohne Hilfe nachzukommen, 5 = bettlägerig, inkontinent, ständig hilfebedürftig, 6 = Tod;

CTG = Gruppe mit konventioneller Insulintherapie; IITG = Gruppe mit intensivierter Insulintherapie

### 3.6 HYPOGLYKÄMIE

Als hypoglykämische Episode gilt ein, auch einmalig aufgetretener, Blutzuckerabfall auf  $\leq 3$  mmol/l während der gesamten Aufenthaltsdauer auf der interdisziplinären Intensivstation.

Im gesamten Patientenkollektiv ( $n = 130$ ) traten innerhalb der Studienzeit 15 Fälle mit hypoglykämischen Phasen auf. Das entspricht einem Anteil von 11,5% (15/130) (Tabelle 3.45). Davon hatten neun Patienten ein einmaliges Ereignis, fünf Patienten ein zweimaliges und ein Studienteilnehmer hatte trotz sistierender Therapie rezidivierend hypoglykämische Phasen. Dabei handelte es sich um einen 85-jährigen männlichen Patienten ohne vorbestehenden Diabetes mellitus in der konventionell insulintherapierten Gruppe mit initialem GCS von 6, initial durchgeführter Kraniotomie und ohne weiteres Hirndruckmonitoring. Womöglich bestand eine nicht erklärliche Neigung zu hypoglykämischen Phasen bei diesem Patienten.

Hinsichtlich Anzahl und Auftreten der Hypoglykämie unterscheiden sich die Gruppe der konventionellen und intensivierten Insulintherapie nicht voneinander ( $7/65 = 10,8\%$  IITG vs.  $8/65 = 12,3\%$  CTG,  $\chi^2$ -Test:  $p = \text{n.s.}$ ) (Tabelle 3.45). Innerhalb der CTG trat ein Hypoglykämieereignis mehr auf, was sich statistisch jedoch nicht widerspiegelt.

Tabelle 3.45: Hypoglykämische Episoden beider Therapiegruppen im Vergleich [n, (Prozent)].  $\chi^2$ -Test.

		Therapieform		Patienten gesamt	p-Wert
		CTG	IITG		
<b>Hypoglykämie</b> ( $\leq 3$ mmol/l)	ja	8 (12,3%)	7 (10,8%)	15 (11,5%)	n.s.
	nein	57 (87,7%)	58 (89,2%)	115 (88,5%)	
<b>Gesamt</b>		65 (100%)	65 (100%)	130 (100%)	

CTG = Gruppe mit konventioneller Insulintherapie; IITG = Gruppe mit intensivierter Insulintherapie

### 3.7 SCHWERE HYPERGLYKÄMIE

Als schwere hyperglykämische Episode gilt ein, auch einmalig auftretender, Blutzuckeranstieg auf  $> 10$  mmol/l während der gesamten Aufenthaltsdauer auf der interdisziplinären Intensivstation.

Im Verlauf der Studie gerieten insgesamt 82,3% (107/130) der Patienten in schwere hyperglykämische Phasen mit Blutzuckerwerten oberhalb von 10 mmol/l.

Bei Gegenüberstellung des prozentualen Anteils mindestens einer schweren hyperglykämischen Phase wird deutlich, dass dieser in der CTG mit 86,2% höher als in der IITG mit 78,5% liegt (Tabelle 3.46).

Wenn auch nicht signifikant ( $\chi^2$ -Test:  $p = \text{n.s.}$ ), ist ein positiver Trend mit daraus folgender Favorisierung der intensivierten Insulintherapie sichtbar.

Tabelle 3.46: Hyperglykämische Episoden beider Therapiegruppen im Vergleich [n, (Prozent)].  $\chi^2$ -Test.

		Therapieform		Patienten gesamt	p-Wert
		CTG	IITG		
<b>Hyperglykämie</b> ( $> 10$ mmol/l)	ja	56 (86,2%)	51 (78,5%)	107 (82,3%)	n.s.
	nein	9 (13,8%)	14 (21,5%)	23 (17,7%)	
<b>Gesamt</b>		65 (100%)	65 (100%)	130 (100%)	

CTG = Gruppe mit konventioneller Insulintherapie; IITG = Gruppe mit intensivierter Insulintherapie

### 3.8 ABHÄNGIGKEIT DES OUTCOMES

Im Folgenden wird untersucht, welche Initial- bzw. Verlaufsparemeter generell Einfluss auf das Outcome der Patienten haben bzw. mit ihm in Zusammenhang stehen.

#### 3.8.1 INITIAL- UND VERLAUFSPARAMETER

Mit Hilfe von Kreuztabellen ( $\chi^2$ -Test) bei kategorialen Variablen und dem Kruskal-Wallis-Test bei metrischen Variablen wird untersucht, ob eine Abhängigkeit zwischen den Initial- bzw. Verlaufsparemetern in Bezug zum Outcome (GOS) besteht.

Hierbei gehen in die Analyse folgende nominale/ordinale (kategoriale Variablen) Variablen ein:

- |                                |                                    |
|--------------------------------|------------------------------------|
| • Therapieform                 | • Hyperglykämie (BZ > 10 mmol/l)   |
| • Geschlecht                   | • ICP-Fläche in 3 Gruppen          |
| • Diabetes mellitus            | (< 25 mmHg, 25 – 30mmHg, > 30mmHg) |
| • Initial-OP                   | • Pneumonie                        |
| • Hypoglykämie (BZ ≤ 3 mmol/l) | • Infektionen generell             |

sowie folgende intervallskalierte (metrische Variablen) Variablen:

- |                           |                                      |
|---------------------------|--------------------------------------|
| • Alter                   | • Messdauer der ICP-Sonde            |
| • Blutzucker bei Aufnahme | • ICP-Fläche über 20, 25 und 30 mmHg |
| • GCS initial             | • Dauer bis zur Oralisierung         |
| • SAPS initial            | • Kontrollierte Beatmung             |
| • BZ-Fläche über 4 mmol/l | • Aufenthaltsdauer auf ITS           |

Die signifikanten Variablen sind auf der folgenden Seite in Tabelle 3.47 dargestellt.

Tabelle 3.47: Variablen mit signifikantem Einfluss auf das Outcome (Glasgow Outcome Score) bzw. signifikante Gruppenunterschiede;  $\chi^2$ -Test: [n, (Prozent)]; Kruskal-Wallis-Test: [Mediane, Mittelwerte].

		GOS					Patienten gesamt	p-Wert
		1	2	3	4	5		
<b>Hyperglykämie &gt; 10 mmol/l</b> [n, (Prozent)]		11 (100%)	35 (89,7%)	43 (86,0%)	11 (57,9%)	7 (63,6%)	107 (82,3%)	0,005
<b>ICP-Fläche in 3 Gruppen</b> [n, (Prozent)]	< 25 mmHg	0 (0,0%)	6 (21,4%)	3 (11,5%)	2 (22,2%)	4 (57,1%)	15 (19,2%)	0,042
	25 – 30 mmHg	0 (0,0%)	3 (10,7%)	7 (26,9%)	3 (33,3%)	1 (14,3%)	14 (17,9%)	
	> 30 mmHg	8 (100%)	19 (67,9%)	16 (61,5%)	4 (44,4%)	2 (28,6%)	49 (62,8%)	
<b>Pneumonie</b> [n, (Prozent)]		9 (81,8%)	31 (79,5%)	30 (60,0%)	7 (36,8%)	3 (27,3%)	80 (61,5%)	0,001
<b>Infektion generell</b> [n, (Prozent)]		10 (90,9%)	35 (89,7%)	38 (76,0%)	9 (47,4%)	4 (36,4%)	96 (73,8%)	< 0,001
<b>Initial-OP</b> [n, (Prozent)]		9 (81,8%)	31 (79,5%)	31 (62,0%)	10 (52,6%)	3 (27,3%)	84 (64,6%)	0,010
<b>Alter</b> [Jahre, Mittelwert]		69,5	57,1	55,4	48,2	45,4	-	0,024
<b>GCS bei Aufnahme</b> [Median]		5	6	6,5	12	13	-	0,004
<b>SAPS II bei Aufnahme</b> [Median]		58,0	49,0	48,0	36,0	33,0	-	< 0,001
<b>AUC-BG RW 4mmol/l</b> [Median]		44,2	70,5	61,6	49,9	24,7	-	< 0,001
<b>Messdauer der ICP-Sonde in Tagen</b> [Mittelwert]		8,0	10,9	9,0	8,3	3,9	-	0,004
<b>AUC-ICP RW 20 mmHg</b> [Median]		21,0	8,3	2,7	0,7	0,2	-	0,014
<b>Dauer bis Oralisierung</b> [Tage, Mittelwert]		13,6	23,6	19,6	8,8	4,5	-	< 0,001
<b>Beatmungsdauer</b> [Tage, Mittelwert]		190,7	168,4	143,8	80,4	44,8	-	< 0,001
<b>Liegedauer auf ITS</b> [Tage, Median]		13,0	18,8	18,5	13,8	9,2	-	< 0,001

GOS = Glasgow Outcome Score: 1 = Tod, 2 = Wachkoma, persistierender vegetativer Zustand, 3 = schwere Behinderung (Hemiparese, Füttern), 4 = leichte Behinderung (Bewegen Zimmerebene), 5 = gute Erholung (uneingeschränkte Bewegung); AUC-BG = Area under the Curve der Blutglukose; RW = Referenzwert; AUC-ICP = Area under the Curve des intrakraniellen Drucks

Patienten mit guter Erholung haben bei Aufnahme einen signifikant besseren Ausgangszustand und sind im Mittel signifikant jünger ( $p \text{ GCS} = 0,004$ ,  $p \text{ SAPS II} < 0,001$ ,  $p \text{ Alter} = 0,024$ ). Ferner ist bei ihnen signifikant weniger häufig eine initiale Operation von Nöten ( $p = 0,010$ ). Die Höhe des Blutzuckers bei Aufnahme spielt hingegen keine Rolle.

Studienteilnehmer mit schlechtem Outcome (GOS 1 - 3) haben in  $> 76\%$  der Fälle während des Aufenthaltes auf der Intensivstation ein Infektionsgeschehen erlitten, Patienten mit besserem Outcome (GOS 4 + 5) in weniger als  $47,4\%$  ( $p < 0,001$ ). Die Häufigkeit schwerer hyperglykämischer Ereignisse ( $> 10 \text{ mmol/l}$ ) sowie die Blutzuckerflächengröße ist signifikant geringer bzw. niedriger bei Patienten mit guter Erholung (Hyperglykämie:  $p = 0,005$  und AUC-BG RW  $4 \text{ mmol/l}$ :  $p < 0,001$ ). Die Dauer bis zur oralen Nahrungsaufnahme, die Dauer der kontrollierten Beatmung und die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation sind im Mittel bei gutem Outcome signifikant kürzer (Oralisierung:  $p < 0,001$ ; Beatmungsdauer:  $p < 0,001$ ; Liegedauer ITS:  $p < 0,001$ ). Im Verlauf des Aufenthaltes müssen Patienten mit schlechterem Outcome im Mittel einem signifikant längeren Hirndruckmonitoring unterzogen werden ( $p = 0,004$ ) und haben insgesamt einen signifikant höheren Hirndruckverlauf gemessen an der AUC-ICP (RW  $20 \text{ mmHg}$ :  $p = 0,014$ ).

In der Anlage (Seite O) befindet sich eine ergänzende Tabelle (Tabelle 5.1) mit Darstellung von Mittelwerten  $\pm$  Standardabweichung sowie Korrelationen bezüglich der in Tabelle 3.47 aufgeführten Einflussfaktoren.

### **3.8.2 MULTIPLE LINEARE REGRESSIONSANALYSE**

Zusammenfassend werden alle Variablen, die einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Outcome haben, einer schrittweisen multiplen linearen Regressionsanalyse unterzogen, wobei das Outcome (GOS) die abhängige Variable darstellt.

Es soll untersucht werden, wie sich das Outcome in Abhängigkeit von den Initial- und Verlaufsparametern verändert und welche relevant sind.

#### **3.8.2.1 EINFLUSS DER INITIALPARAMETER**

Im Nachfolgenden sind die Initialparameter aufgelistet, die signifikant unterschiedlich in den 5 GOS-Gruppen sind (bezugnehmend auf Tabelle 3.47, Seite 63) und somit als unabhängige Variablen schrittweise in die Berechnung eingehen:

- Initial-OP: Kranio- oder Kraniektomie
- GCS initial
- Alter
- SAPS II initial.

Dabei zeigte sich, dass letztlich zwei initiale Variablen das Outcome bezüglich des Glasgow Outcome Scores maßgeblich beeinflussen ( $p < 0.001$ ):

- SAPS II initial ( $p < 0,001$ ) und
- Initial-OP: Kranio- oder Kraniektomie ( $p = 0,001$ ).

Tabelle 3.48: Einfluss der Initialparameter auf das Outcome (Glasgow Outcome Score). Multiple lineare Regressionsanalyse.

Modell	$R^2$	p-Wert	Regressions- koeffizient B	Ordinatenabschnitt a (Konstante)	95%-Konfidenzintervall für B	
					Untergrenze	Obergrenze
SAPS II initial	0,267	< 0,001	-0,030	4,583	-0,041	-0,019
Initial-OP		0,001	-0,553		-0,886	-0,221

Abhängige Variable: Glasgow Outcome Score (GOS)

Initial-OP: ja = 1/nein = 0

Modellsignifikanz von  $p < 0,001$ .

Die Regressionsgleichung zur Vorhersage des GOS lautet:

$$\text{GOS} = 4,583 - 0,030 \times \text{SAPS II initial} - 0,553 \times \text{Initial-OP}.$$

Für einen Patienten mit initialem SAPS von 30 und ohne Notwendigkeit einer Initial-OP ergibt sich unter Beachtung der entsprechenden Kodierungen:

$$\text{GOS} = 4,583 - 0,030 \times 30 - 0,553 \times 0 = 3,7.$$

Es resultiert für diesen fiktiven Fall ein GOS von 3,7. Ein Patient der bei Aufnahme einen schlechteren SAPS II-Wert (50) hat und bei dem eine initiale Operation notwendig ist, erzielt nach dieser Modellrechnung einen GOS von 2,5, also eine Skalenstufe niedriger. Andere Variablen ermöglichen keine genaue und direkte Vorhersage über das Outcome der Patienten.

### 3.8.2.2 INTERAKTION VON GLASGOW COMA SCORE UND BLUTZUCKERFLÄCHE

Der initiale GCS korreliert mit  $r = 0,325$  (siehe Anlagen, Tabelle 5.1, Seite O) mit dem GOS und weist eine minimal ausgeprägte, negative Korrelation zur Blutzuckerfläche auf ( $r = -0,039$ ). Je besser die Ausgangssituation des Patienten ist, desto positiver gestaltet sich das Outcome. Dieser Effekt zeigt sich insbesondere in Interaktion mit der Höhe des Blutzuckers ( $p < 0,001$ ) (Tabelle 3.49).

Tabelle 3.49: Einfluss der Interaktion zwischen initialem Glasgow Coma Score (GCS) und Blutzuckerfläche (AUC-BG) mit RW 4 mmol/l auf das Outcome (Glasgow Outcome Score). Multiple lineare Regressionsanalyse.

Modell	R <sup>2</sup>	p-Wert	Regressionskoeffizient B	Ordinatenabschnitt a (Konstante)	95%-Konfidenzintervall für B	
					Untergrenze	Obergrenze
GCS	0,240	< 0,001	0,280	1,483	0,140	0,421
AUC-BG RW 4 mmol/l		n.s.	0,098		-0,078	0,273
Interaktion GCS/AUC-BG		0,004	-0,027		-0,045	-0,009

Einflussvariablen: GCS initial, AUC-BG RW 4 mmol/l wurzeltransformiert, Interaktion zwischen GCS initial und AUC-BG RW 4 mmol/l wurzeltransformiert

Abhängige Variable: Glasgow Outcome Score (GOS)

Modellsignifikanz von  $p < 0,001$

Die Regressionsgleichung zur Vorhersage des GOS in Abhängigkeit steigender Blutzuckerwerte in Interaktion mit dem initial erhobenen GCS lautet:

$$\text{GOS} = 1,483 + 0,280 \times \text{GCS} + 0,098 \times \sqrt{\text{AUC-BG}} - 0,027 \times \text{GCS} \times \sqrt{\text{AUC-BG}}.$$

Patienten mit leichteren, neurologischen Beeinträchtigungen nach Schädelhirntrauma (in Beispielrechnung: GCS = 12) weisen einen fast doppelt so starken negativen Einfluss eines hohen Blutzuckers auf das Outcome auf. Patienten mit niedrigerem GCS zu Beginn (in Beispielrechnung: GCS = 8) haben insgesamt ein schlechteres Outcome, aber die Auswirkungen eines erhöhten Blutzuckers sind geringer ausgeprägt. Die folgende Beispielrechnung anhand der Regressionsgleichung soll diesen Sachverhalt verdeutlichen:

Beispiel 1.1: GCS = 8, AUC-BG = 10                      GOS = 3,35

Differenz = 0,54

Beispiel 1.2: GCS = 8, AUC-BG = 60                      GOS = 2,81

Beispiel 2.1: GCS = 12, AUC-BG = 10                      GOS = 4,13

Differenz = 1,03

Beispiel 2.2: GCS = 12, AUC-BG = 60                      GOS = 3,10



### 3.8.2.3 EINFLUSS DER VERLAUFSPARAMETER

Im Nachfolgenden sind die Verlaufsparemeter aufgelistet, die signifikant unterschiedlich in den 5 GOS-Gruppen sind (siehe Tabelle 3.47, Seite 63) und somit als unabhängige Variablen schrittweise in die Berechnung eingehen:

- Infektion generell
- AUC-BG RW 4 mmol/l
- Hyperglykämie
- AUC-ICP RW 20 mmHg
- Beatmungsdauer
- Dauer bis zur Oralisierung.

Dabei zeigte sich, dass letztlich zwei Verlaufsparemeter das Outcome signifikant negativ beeinflussen ( $p < 0,001$ ):

- das Vorliegen einer schweren Hyperglykämie (RW 10 mmol/l) und
- die Größe der Hirndruckfläche (AUC-ICP) mit RW 20 mmHg.

Tabelle 3.50: Einfluss der Verlaufsparemeter auf das Outcome (Glasgow Outcome Score). Multiple lineare Regressionsanalyse.

Modell	R <sup>2</sup>	p-Wert	Regressions- koeffizient B	Ordinatenabschnitt a (Konstante)	95%-Konfidenzintervall für B	
					Untergrenze	Obergrenze
<b>Hyperglykämie (&gt; 10 mmol/l)</b>	0,228	0,005	-0,886	3,599	-1,493	-0,279
<b>AUC-ICP RW 20 mmHg</b>		0,009	-0,328		-0,572	-0,084

Einflussvariablen: Hyperglykämie > 10 mmol/l [ja = 1/nein = 0], AUC-ICP RW 20 mmHg logarithmisch transformiert

Abhängige Variable: GOS

Modellsignifikanz von  $p < 0,001$

Die Regressionsgleichung zur Vorhersage des GOS lautet:

$$\text{GOS} = 3,599 - 0,886 \times \text{Hyperglykämie (> 10 mmol/l)} [\text{ja}=1/\text{nein}=0] - 0,328 \times \log(\text{AUC-ICP RW 20 mmHg}).$$

Für einen fiktiven Patienten mit hyperglykämischen Ereignissen über dem RW von 10 mmol/l und einer Hirndruckfläche von 20 mmHg  $\times$  h ergibt sich hiermit unter Beachtung der entsprechenden Kodierungen ein GOS von 2,3:

$$\text{GOS} = 3,599 - 0,886 \times 1 - 0,328 \times \log(20)$$

$$\text{GOS} = 3,599 - 0,886 \times 1 - 0,328 \times 1,301 = 2,3$$

Bei gleicher Hirndruckfläche aber ohne hyperglykämisches Ereignis wird nach dieser Modellgleichung ein GOS von 3,2 erzielt, also eine Skalenstufe höher. Wenn zusätzlich die Hirndruckfläche über dem RW 20 mmHg gegen Null geht, verbessert sich der GOS abermals um eine Skalenstufe (GOS 3,9).

Andere Verlaufsparemeter ermöglichen im Rahmen der multiplen linearen Regressionsanalyse keine Vorhersage über das Outcome der Patienten, jedoch zeigen wie eingangs aufgeführt verschiedene Messwerte einen erkennbaren Einfluss (Tabelle 3.47, Seite 63).

### 3.8.2.4 ZUSAMMENFASSUNG DER RELEVANTEN INITIAL- UND VERLAUFSPARAMETER

Bezieht man die jeweils zwei signifikant Einfluss nehmenden Initial- und Verlaufsparemeter (SAPS II initial, Initial-OP, Hirndruckfläche mit RW 20 mmHg und Hyperglykämie > 10 mmol/l) zusammen in eine schrittweise multiple lineare Regressionsanalyse ein, bleibt der jeweilige Einfluss bestehen (Tabelle 3.51). Das Outcome der Patienten, gemessen am GOS, ist umso schlechter, je schlechter der SAPS II bei Aufnahme und je höher der Hirndruck im Verlauf ist, sowie bei Patienten mit Blutzuckerwerten über 10 mmol/l und bei denen eine initiale Operation nötig war ( $p < 0,001$ ).

Tabelle 3.51: Einfluss der Initial- und Verlaufsparemeter auf das Outcome (Glasgow Outcome Score). Multiple lineare Regressionsanalyse.

Modell	R <sup>2</sup>	p-Wert	Regressions- koeffizient B	Ordinatenabschnitt a (Konstante)	95%-Konfidenzintervall für B	
					Untergrenze	Obergrenze
<b>SAPS II initial</b>	0,488	< 0,001	-0,036	5,315	-0,050	-0,023
<b>AUC-ICP RW 20 mmHg</b>		< 0,001	-0,435		-0,642	-0,229
<b>Hyperglykämie (&gt; 10 mmol/l)</b>		0,046	-0,527		-1,045	-0,009
<b>Initial-OP</b>		0,048	-0,423		-0,843	-0,004

Einflussvariablen: SAPS II bei Aufnahme, AUC-ICP RW 20 mmHg logarithmisch transformiert, Hyperglykämie > 10 mmol/l [ja = 1/nein = 0], initiale Dekompressionskraniektomie [ja = 1/nein = 0]

Abhängige Variable: Glasgow Outcome Score (GOS)

Modellsignifikanz:  $p < 0,001$

Die Regressionsgleichung zur Vorhersage des GOS lautet:

$$\text{GOS} = 5,315 - 0,036 \times \text{SAPS II initial} - 0,435 \times \log(\text{AUC-ICP RW 20 mmHg}) - 0,527 \times \text{Hyperglykämie (> 10 mmol/l)} [ja=1/nein=0] - 0,423 \times \text{Initial-OP} [ja=1/nein=0].$$

Für einen fiktiven Patienten mit initialem SAPS II von 30 und einer Hirndruckfläche von  $10 \text{ mmHg} \times \text{h}$  bei dem keine hyperglykämische Ereignisse über dem RW von  $10 \text{ mmol/l}$  auftreten und bei dem keine Initial-OP nötig ist, ergibt sich hiermit unter Beachtung der entsprechenden Kodierungen ein GOS von 3,8:

$$\text{GOS} = 5,315 - 0,036 \times 30 - 0,435 \times \log(10) - 0,527 \times 0 - 0,423 \times 0 = 3,8.$$

Für einen Patienten mit gleichem initialen SAPS II und ohne Initial-OP, jedoch mit größerer Hirndruckfläche ( $30 \text{ mmHg} \times \text{h}$ ) und mit hyperglykämischen Episoden  $> 10 \text{ mmol/l}$  ergibt sich ein GOS von 3,1, also eine Skalenstufe schlechter.

### 3.9 ABHÄNGIGKEIT DES HIRNDRUCKES

Mit Hilfe von linearen Regressionsanalysen bei metrischen Variablen und dem Mann-Whitney-U-Test bei kategorialen Variablen wird untersucht, ob eine Abhängigkeit zwischen den Initial- bzw. Verlaufsparemtern in Bezug zum intrakraniellen Druck (AUC-ICP mit RW 20 mmHg) besteht.

Hierbei gehen in die Analyse folgende nominale/ordinale (kategoriale Variablen) Variablen ein:

- Therapieform
- Geschlecht
- Diabetes mellitus
- Initial-OP
- Hypoglykämie ( $BZ \leq 3 \text{ mmol/l}$ )
- Hyperglykämie ( $BZ > 10 \text{ mmol/l}$ )
- Pneumonie
- Infektion generell

sowie folgende intervallskalierte (metrische Variablen) Variablen:

- Alter
- Blutzucker bei Aufnahme
- GCS und SAPS initial
- BZ-Fläche mit RW 4 mmol/l
- Dauer bis zur Oralisierung
- Kontrollierte Beatmung
- Messdauer der ICP-Sonde
- Aufenthaltsdauer auf ITS.

Da die Werte der Hirndruckflächen über dem Referenzwert von 20 mmHg insgesamt rechtsschief verteilt sind (Abbildung 29), erfolgte die Transformation mittels Logarithmierung und fortan Verwendung der normalverteilten, transformierten Werte (Abbildung 30).

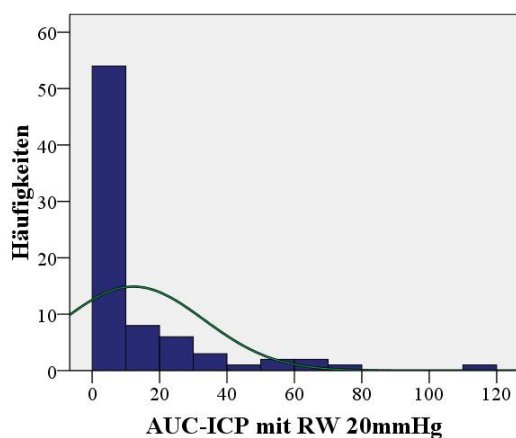


Abbildung 29: Histogramm für die Hirndruckfläche (AUC-ICP) mit dem RW 20 mmHg mit Normalverteilungskurve

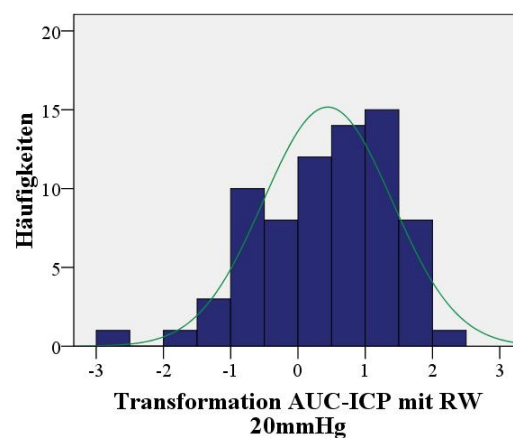


Abbildung 30: Histogramm für die Hirndruckfläche (AUC-ICP) mit dem RW 20 mmHg mit Normalverteilungskurve nach logarithmischer Transformation

Keine der Initialparameter (Alter, Geschlecht, GCS, SAPS, Blutzucker bei Aufnahme, Therapieform, Initialoperation oder Diabetes mellitus) stehen in Beziehung zur Höhe der Hirndruckwerte (Tabelle 5.2, Seite P). Die Therapieform hat ebenfalls keinen Einfluss. Sie werden fortan nicht weiter aufgeführt.

Auf den Hirndruck einflussnehmende, signifikante Verlaufsparemeter sind in Tabelle 3.52 aufgeführt.

Tabelle 3.52: Einfluss der Verlaufsparemeter auf die Hirndruckfläche (AUC-ICP) mit RW 20 mmHg – signifikante Verlaufsparemeter. Einfache lineare Regressionsanalyse.

Log-Modell	R <sup>2</sup>	p-Wert	Regressions- koeffizient B	Ordinatenabschnitt a (Konstante)	95%-Konfidenzintervall für B	
					Untergrenze	Obergrenze
<b>Dauer bis Oralisierung</b> [Tage]	0,094	0,008	0,025	-0,093	0,007	0,044
<b>AUC-BG</b> <b>RW 4 mmol/l</b>	0,094	0,006	0,350	-0,310	0,103	0,598
<b>Beatmungsdauer</b> [Stunden]	0,206	< 0,001	0,004	-0,354	0,002	0,006
<b>Liegedauer ICP- Sonde</b> [Tage]	0,187	< 0,001	0,091	-0,392	0,046	0,136
<b>Liegedauer auf ITS</b> [Tage]	0,072	0,022	0,033	-0,183	0,005	0,060

Abhängige Variable: Hirndruckfläche (AUC-ICP) mit RW 20 mmHg, logarithmisch transformiert

Einflussvariablen: Dauer bis zur oralen Nahrungsaufnahme, Blutzuckerfläche (AUC-BG) mit RW 4 mmol/l (wurzeltransformiert), Dauer der kontrollierten Beatmung, Liegedauer der Hirndruckmesssonde, Aufenthaltsdauer auf ITS

Je länger die Dauer bis zur Oralisierung und somit Entwöhnung von parenteraler und Sondenernährung ist, desto größere ICP-Flächen haben die Patienten ( $p = 0,008$ ,  $B = 0,025$ ,  $R^2 = 0,094$ ).

Wie unter 4.4.5.2 auf Seite 52 beschrieben, besteht ein positiv linearer Zusammenhang zwischen der Höhe des Blutzuckers und der Hirndruckflächen. Je höher die Blutzuckerflächen (AUC-BG) sind, desto höher ist auch der intrakranielle Druck (AUC-ICP) ( $p = 0,006$ ,  $B = 0,350$ ,  $R^2 = 0,094$ ). Bei einem Gesamtanstieg der AUC-BG um  $50 \text{ mmol/l} \times \text{h}$  (von  $10 \text{ mmol/l} \times \text{h}$  auf  $60 \text{ mmol/l} \times \text{h}$ ) erhöht sich die Hirndruckfläche (RW 20 mmHg) um das ca. 9-fache. Verlängert sich die Dauer einer notwendigen, kontrollierten Beatmung, steigen die Werte der Hirndruckflächen über dem RW von 20 mmHg ( $p < 0,001$ ,  $B = 0,004$ ,  $R^2 = 0,206$ ). Eine lange Liege- bzw. Messdauer der ICP-Sonde resultiert entsprechender Weise in größeren Hirndruckflächen ( $p < 0,001$ ,  $B = 0,091$ ,  $R^2 = 0,187$ ), wie es auch bei einer langen Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation auftritt ( $p = 0,022$ ,  $B = 0,033$ ,  $R^2 = 0,072$ ). Die Güte der linearen Regressionsmodelle ist zwar schwach, aber es lässt sich dennoch in der

Wechselbeziehung dieser Kenngrößen eine positive Zuordnung erkennen. Infektionen stellen ein deutliches Risiko für steigende Hirndruckwerte dar ( $p < 0,001$ ). Patienten, die während ihres ITS-Aufenthaltes an einer Infektion leiden, weisen signifikant größere Hirndruckflächen (AUC-ICP mit RW 20 mmHg) auf als Patienten ohne Infektionsereignis (Median: 5,0 vs. 0,4,  $p < 0,001$ ). Der tagesdurchschnittliche SAPS II steht nicht mit dem Hirndruck in Beziehung.

### 3.9.1 MULTIPLE LINEARE REGRESSIONSANALYSE

Zusammenfassend werden alle Variablen, die statistisch signifikanten Einfluss auf den Hirndruck haben, einer schrittweisen multiplen linearen Regressionsanalyse unterzogen wobei die logarithmisch transformierte Hirndruckfläche die abhängige Variable darstellt.

Es soll untersucht werden, welche der Initial- und Verlaufsparemeter sich relevant auf den Hirndruck auswirken.

#### 3.9.1.1 EINFLUSS DER INITIALPARAMETER

Wie oben beschrieben und in Tabelle 5.2 auf Seite P aufgeführt, beeinflussen keine der initialen Variablen den Hirndruck maßgeblich ( $p = \text{n.s.}$ ).

#### 3.9.1.2 EINFLUSS DER VERLAUFSPARAMETER

Nachfolgend sind die relevanten Verlaufsparemeter, die in die multiple Berechnung eingingen, aufgelistet:

- Infektion generell
- Blutzuckerfläche (AUC-BG) mit RW 4mmol/l
- Hyperglykämie ( $> 10 \text{ mmol/l}$ )
- Beatmungsdauer
- Dauer bis zur Oralisierung

Dabei zeigt sich, dass letztlich nur die Beatmungsdauer den Hirndruck signifikant beeinflusst ( $p < 0,001$ ,  $R^2 = 0,206$ , Tabelle 3.53).

Tabelle 3.53: Einfluss der Verlaufsparemeter auf den Hirndruck. Multiple lineare Regressionsanalyse.

Log-Modell	$R^2$	p-Wert	Regressions- koeffizient B	Ordinatenabschnitt a (Konstante)	95%-Konfidenzintervall für B	
					Untergrenze	Obergrenze
<b>Beatmungsdauer</b> [Stunden]	0,206	$< 0,001$	0,004	-0,354	0,002	0,006

Abhängige Variable: Hirndruckfläche (AUC-ICP) mit RW 20 mmHg, logarithmisch transformiert

Einflussvariable: Dauer der kontrollierten Beatmung in Stunden

Modellsignifikanz  $p < 0,001$

Die Regressionsgleichung zur Vorhersage des Hirndruckes lautet:

$$\text{AUC-ICP} = 10^{-0,354} \times 10^{0,004 \times \text{Beatmungsdauer}}$$

Für einen fiktiven Patienten mit einer Beatmungsdauer von insgesamt 100 Stunden ergibt sich unter Beachtung der entsprechenden Kodierungen eine Hirndruckfläche von  $1,1 \text{ mmHg} \times \text{h}$ . Im Vergleich dazu resultiert an diesem Beispiel für einen Patienten mit einer Beatmungsdauer von 200 Stunden eine Hirndruckfläche von  $2,8 \text{ mmHg} \times \text{h}$ . Die Hirndruckfläche verdreifacht sich nahezu, wenn sich die Beatmungsdauer von 100 auf 200 Stunden erhöht.

### **3.10 ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE**

#### **3.10.1 PATIENTENCHARAKTERISTIK/DEMOGRAPHIE**

Die ursprünglich 174 Patienten (65 IITG, 109 CTG), die in die Datenerhebung einfließen, waren in den beiden Therapiegruppen inhomogen bezüglich Alter und Geschlechterzugehörigkeit bei sonst vergleichbaren Eingangsparametern. Um diesen Bias zu eliminieren, erfolgte ein 1:1-Matching bzgl. Alter und Geschlecht um vergleichbare Datensätze zu erlangen. Nach Matching des Patientenkollektives wurden nachfolgende Verlaufsanalysen bezüglich signifikant einflussnehmender Eingangsvariablen adjustiert. Schließlich wurden 130 Patienten (65 CTG, 65 IITG) zwischen Mai 2005 und Januar 2009 in die Studie eingeschlossen, bei denen sich hinsichtlich Alter, Geschlecht, Anteil der Diabetiker, initialem GCS, initialem Blutzucker sowie initialem SAPS II keine Gruppenunterschiede mehr zeigten. In der Gruppe mit intensivierter Insulintherapie war der Anteil der notwendigerweise durchgeführten, initialen Kranio- bzw. Kraniektomien signifikant kleiner als in der Vergleichsgruppe ( $p = 0,043$ ) die Rate der ICP-Sondenanlagen signifikant höher ( $p = 0,007$ ).

#### **3.10.2 INTENSIVVERLAUF UND OUTCOME**

Der Mittelwert der Blutzuckerfläche (AUC-BG RW 4 mmol/l) betrug  $62,9 \text{ mmol/l} \times \text{h}$  und der der Hirndruckfläche (AUC-ICP RW 20 mmHg)  $12,2 \text{ mmHg} \times \text{h}$ . Durchschnittlich dauerte es 17,5 Tage bis die Patienten vollständig oral ernährt werden konnten. Im Mittel wurden die Patienten 6 Tage (139,7 Stunden) kontrolliert beatmet. 73,8 % entwickelten während der intensivmedizinischen Betreuung eine Infektion und bei 35,4 % war eine Dekompressionskraniektomie notwendig. Die mittlere Liegedauer auf der ITS betrug 16,7 Tage.

8,5 % der Patienten sind verstorben und 23,1 % wiesen bei Entlassung aus der Intensivbetreuung eine leichte Behinderung oder gute Erholung auf.

#### **3.10.3 AUSWIRKUNGEN DER EINGANGSVARIABLEN AUF INTENSIVVERLAUF UND OUTCOME**

Mit steigendem Alter der Patienten erhöhte sich der Gesamt-SAPS II signifikant ( $p = 0,001$ ), welches unter anderem per se dazu beiträgt, dass dieses neben anderen Parametern Grundlage der Berechnung ist. Ein besserer Ausgangszustand, gemessen am initialen GCS, resultierte in signifikant kürzeren Beatmungszeiten ( $p = 0,008$ ), signifikant kürzerer Dauer bis zur Oralisierung ( $p = 0,001$ ) und signifikant kürzerer Aufenthaltsdauer der Patienten auf ITS ( $p = 0,016$ ). Das Geschlecht hatte keine Auswirkungen auf im Rahmen der Studie erhobene Verlaufsparameter.

Auf das Outcome nahmen die Eingangsvariablen wie folgt Einfluss: Mit Zunahme des Alters verschlechterte sich signifikant das Outcome bezüglich GOS ( $p = 0,002$ ) und mRS ( $p = 0,003$ ). Mit



Anstieg des initialen GCS verbesserte sich signifikant das Outcome bezüglich GOS ( $p = 0,001$ ) und mRS ( $p = 0,006$ ). Je höher der initiale SAPS II war, desto schlechter war das Outcome gemessen an GOS ( $p = 0,027$ ) und mRS ( $p = 0,019$ ). Ferner verschlechterte sich bei männlichen Patienten das Outcome im Vergleich zu weiblichen Patientinnen bezüglich mRS ( $p = 0,033$ ).

In den nachfolgenden Regressionsanalysen im gematchten Patientenkollektiv von 130 Patienten finden diese signifikanten Einflüsse Berücksichtigung in adjustierten Analysen.

### **3.10.4 EINFLUSS VON HÖHE UND DAUER DER HYPERGLYKÄMIE AUF INTENSIVVERLAUF UND OUTCOME**

Als unabhängige Variable diente stets die Blutzuckerfläche (AUC-BG) mit dem Referenzwert von 4 mmol/l.

In einer bezüglich des initialen GCS adjustierten Analyse der Auswirkung hoher Blutzuckerwerte auf die Dauer der kontrollierten Beatmung zeigte sich, dass sich diese mit Anstieg des Blutzuckers verlängerte ( $p < 0,001$ ). Dabei wirkte sich ein hoher initialer GCS verkürzend aus ( $p = 0,002$ ). Wichtig in diesem Zusammenhang ist die Feststellung, dass Patienten mit besserem Ausgangszustand auf einen Blutzuckeranstieg in gleichem Maße wie Patienten mit einem geringeren GCS reagierten, jedoch die Verlängerung der Beatmungsdauer auf einem niedrigeren Niveau passierte.

Der Blutzucker nahm keinen signifikanten Einfluss auf relevante physiologische Parameter, gemessen am Gesamt-SAPS II. Ein hohes Alter wirkte sich jedoch signifikant negativ auf diesen aus ( $p = 0,001$ ), was sich offensichtlich aus der Tatsache ergibt, dass das Alter selbst Bestandteil der Berechnung des SAPS II ist.

Patienten mit erhöhten Blutzuckerwerten mussten signifikant länger parenteral bzw. über Sonden ernährt werden als Patienten im normoglykämischen Bereich ( $p < 0,001$ ). Dabei hatten Patienten mit besserem neurologischen Ausgangszustand (hoher GCS), analog zur Beatmungsdauer, ebenfalls signifikant kürzere Zeiten bis zur Oralisierung ( $p < 0,001$ ).

74% aller in die Analyse eingeschlossenen Patienten erkrankten während des stationären Aufenthaltes an einer Infektion. Diese wiesen im Vergleich zu Patienten ohne ein Infektionsereignis signifikant größere Blutzuckerflächen auf ( $p < 0,001$ ). Bei jedem Anstieg der Blutzuckerfläche um  $10 \text{ mmol/l} \times \text{h}$  erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer Infektion um das 1,3-fache ( $p = 0,002$ ). Stieg die Blutzuckerfläche z.B. von  $10 \text{ mmol/l} \times \text{h}$  auf  $60 \text{ mmol/l} \times \text{h}$ , erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit an einer Infektion zu erkranken von 46,6% auf 76,2%.

Weiterhin verlängerte sich die Dauer einer notwendigen Hirndrucküberwachung mittels ICP-Sonde bei steigenden Blutzuckerwerten der Patienten ( $p < 0,001$ ). Bei einem Gesamtanstieg der AUC-BG um  $50 \text{ mmol/l} \times \text{h}$  (von  $10 \text{ mmol/l} \times \text{h}$  auf  $60 \text{ mmol/l} \times \text{h}$ ) verlängerte sich die Liegedauer der Hirndrucksonde im Durchschnitt um 5 Tage. In der Wechselbeziehung der Blutzucker- und Hirndruckflächen lässt sich eine signifikant positive Zuordnung erkennen. Mit Anstieg des Blutzuckers von z.B.  $10 \text{ mmol/l} \times \text{h}$  auf  $60 \text{ mmol/l} \times \text{h}$  erhöhte sich die Hirndruckfläche um das ca. 9fache (AUC-ICP mit RW 20mmHg:  $p = 0,006$ ). Anzumerken ist, dass die Güte dieses Regressionsmodells schwach ist, sich aber dennoch eine positive Zuordnung beider Variablen erkennen lässt.

In einer zusätzlich durchgeführten Regressionsanalyse fiel auf, dass bei Nicht-Diabetikern die negativen Auswirkungen einer großen Blutzuckerfläche auf den Hirndruck deutlich ausgeprägter waren ( $p = 0,001$ ) als bei Diabetikern. Bei Erhöhung des Blutzuckers stieg der Hirndruck bei Nicht-Diabetikern steiler an als bei Patienten ohne Diabetes mellitus. Es bestand jedoch eine eingeschränkte Validität durch geringe Fallzahlen bei den Diabetikern ( $n = 28/130$ ).

Im Zuge der Hirndruckerhöhung war bei 35,4% der Patienten eine Hirndruckentlastung mittels Dekompressionskraniektomie nötig gewesen. Diese wiesen im Vergleich zu Patienten ohne Entlastungsoperation signifikant größere Blutzuckerflächen auf ( $p = 0,011$ ). Mit Zunahme der AUC-BG um  $10 \text{ mmol/l} \times \text{h}$  steigt die Wahrscheinlichkeit der Notwendigkeit einer operativen Hirndruckentlastung um das 1,2-fache ( $p = 0,008$ ). Sie erhöht sich von 19,9% auf 34,5% bei Anstieg der Blutzuckerfläche von z.B.  $10 \text{ mmol/l} \times \text{h}$  auf  $60 \text{ mmol/l} \times \text{h}$ .

Die Liegedauer auf der Intensivstation, adjustiert nach dem initialen GCS, verlängerte sich mit einem Anstieg der Blutzuckerfläche ( $p < 0,001$ ). Eine Besonderheit stellt hier die Tatsache dar, dass zwar Patienten mit einem besseren GCS ebenfalls auf eine Erhöhung der BZ-Fläche mit einer Verlängerung der ITS-Verweildauer reagieren, diese aber wiederum geringer ausfällt als bei Patienten mit einem niedrigeren GCS.

Bezüglich des Outcomes zeigt sich, dass Patienten mit guter Erholung im Mittel deutlich niedrigere Blutzuckerflächen aufweisen als Patienten mit schlechtem Outcome (Median: 24,7 GOS 5 vs. 70,5 GOS 2,  $p < 0,001$ ). Eine Ausnahme bildet die Gruppe der verstorbenen Patienten, bei denen sich die Blutzuckerwerte insgesamt auf einem niedrigeren Niveau befinden. Da jedoch kleine Blutzuckerflächen sowohl für niedrige als auch für hohe GOS vorliegen und somit kein monotoner Zusammenhang vorliegt, stimmt die grundlegende Modellannahme nicht vollständig. Es lässt sich jedoch ein merklicher Trend zu einem besseren Outcome bei Patienten mit niedrigen Blutzuckerflächen erkennen. Diese Feststellung spiegelt sich bei Auswertung des mRS analog wieder.

### 3.10.5 METHODENVERGLEICH

Die Zielsetzung der intensivierten Insulintherapie ( $n = 65$ ), niedrigere Blutglukosespiegel als die konventionelle Gruppe ( $n = 65$ ) zu erreichen, war nicht komplett zufriedenstellend umsetzbar. Die beiden Therapiegruppen unterschieden sich in Bezug auf die AUC-BG für den Referenzwert 4 mmol/l nicht signifikant voneinander. Es zeigte sich dennoch ein Trend hin zu kleineren Blutzuckerflächen, mit weniger Ausreißern und geringeren Maximalwerten bei Patienten mit intensivierter Insulintherapie. Dies wurde bei dem Vergleich für höhere Blutglukose-Referenzwerte sichtbar. Bei den Referenzwerten von 8 und 10 mmol/l wiesen die Patienten mit intensivierter Insulintherapie signifikant niedrigere Mediane der Blutzuckerflächen auf ( $p = 0,009$  und  $p = 0,005$ ).

Die täglichen Durchschnittswerte des 24-stündlich erhobenen SAPS II, welcher die Erkrankungsschwere beschreibt, waren in der Gruppe der Patienten mit konventioneller Insulintherapie signifikant niedriger ( $p < 0,001$ ).

In der Gruppe mit konventioneller Insulintherapie war die Dauer bis zur oralen Nahrungsaufnahme signifikant länger ( $p = 0,031$ ) und es traten signifikant häufiger Infektionen auf ( $p = 0,005$ ). Hinsichtlich spezieller Infektionen wie Pneumonien ( $p = 0,149$ ) und Wundinfektionen ( $p = 0,492$ ) zeigten sich keine Unterschiede, lediglich ein Trend hin zu Gunsten der IITG war hier zu verzeichnen.

Insgesamt wurden 60% der Patienten mit einer Hirndrucksonde versorgt und entsprechend überwacht. In der Gruppe der intensivierten Insulintherapie war dieses Vorgehen signifikant häufiger durchgeführt worden als in der Vergleichsgruppe ( $p = 0,004$ ).

Den intrakraniellen Druck betrachtend, zeichnete sich in der IITG ein deutlicher, wenn auch nicht signifikanter, Trend zu im Mittel niedrigeren ICP-Flächenwerten ab. Hob man den Referenzwert der Hirndruckfläche auf 25 oder 30 mmHg an, wurde deutlich, dass die Gruppe der intensivierten Insulintherapie im Verhältnis zur Vergleichsgruppe einen Trend niedrigerer Mediane über diesen steigenden Referenzwerten hatte. Im Bereich der Episoden mit Anstieg des Hirndrucks über 30 mmol/l sank das Verhältnis der Mediane auf ein 25%-Niveau zugunsten der Gruppe mit intensivierter Insulintherapie.

Dekompressionskraniektomien wurden in der Vergleichsgruppe prozentual häufiger nötig als in der Gruppe mit intensivierter Insulintherapie ( $p = 0,067$ ), wenn auch nicht signifikant.

Hinsichtlich der Notwendigkeit einer kontrollierten Beatmung, der Länge der maschinellen Ventilation und der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation bestanden keine Unterschiede zwischen beiden Therapiegruppen.

Die Krankenhausmortalität war statistisch gesehen zwischen beiden Gruppen identisch, jedoch mit einem Trend zu einem insgesamt besseren Outcome in der Gruppe mit intensivierter Insulintherapie. Ein ähnliches, jedoch weniger stark ausgeprägtes, Ergebnis fand sich für den mRS.

Im gesamten Patientenkollektiv traten innerhalb der Datenerhebungszeit 15 Fälle (11,5%) mit hypoglykämischen Ereignissen auf (Blutzuckerabfall  $\leq 3$  mmol/l). Davon hatten 14 Patienten ein nur ein- oder zweimaliges Ereignis. Hinsichtlich Anzahl und Auftreten der Hypoglykämie unterschieden sich die beiden Therapiegruppen nicht voneinander.

Bezüglich des Auftretens schwerer Hyperglykämien (Blutzuckeranstieg  $> 10$  mmol/l) war ein Trend zu weniger oft eingetretenen Episoden in der Gruppe mit intensivierter Insulintherapie zu beobachten.

### 3.10.6 ABHÄNGIGKEIT DES OUTCOMES

Patienten mit guter Erholung haben bei Aufnahme einen signifikant besseren Ausgangszustand gemessen am GCS und initialen SAPS II und sind im Mittel signifikant jünger ( $p(\text{GCS}) = 0,004$ ,  $p(\text{SAPS II}) < 0,001$ ,  $p(\text{Alter}) = 0,024$ ). Zudem war bei ihnen signifikant weniger häufig eine initiale Kranio- oder Kraniektomie nötig ( $p = 0,010$ ). Der initiale Blutzuckerwert wirkte sich nicht aus.

Um den Effekt des initialen GCS auf das Outcome zu verifizieren, wurde er in Interaktion mit der Blutzuckerfläche betrachtet. Patienten mit leichteren neurologischen Beeinträchtigungen nach Schädelhirntrauma gemessen am GCS wiesen einen fast doppelt so starken negativen Einfluss eines hohen Blutzuckers auf das Outcome auf ( $p < 0,001$ ) als Patienten mit einem niedrigeren GCS bei Aufnahme.

Studienteilnehmer mit einem schlechten Outcome (GOS 1 - 3) hatten in mehr als 76% der Fälle während des Aufenthaltes auf der Intensivstation ein Infektionsgeschehen erlitten, Patienten mit einem besseren Outcome (GOS 4 + 5) in weniger als 48% ( $p < 0,001$ ).

Die Häufigkeit schwerer hyperglykämischer Ereignisse mit Blutzuckerwerten  $> 10$  mmol/l ( $p = 0,005$ ) und generell die Höhe des Blutzuckers im Verlauf ( $p < 0,001$ ) war signifikant geringer bzw. niedriger bei Patienten mit guter Erholung. Die Dauer bis zur oralen Nahrungsaufnahme, die Dauer der kontrollierten Beatmung und die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation waren jeweils im Mittel bei gutem Outcome signifikant kürzer ( $p < 0,001$ ). Im Verlauf des Aufenthaltes mussten Patienten mit schlechterem Outcome im Mittel einem längeren Hirndruckmonitoring mittels Hirndrucksonde unterzogen werden ( $p = 0,004$ ) und hatten insgesamt signifikant höhere intrakranielle Druckwerte im Verlauf ( $p = 0,014$ ).

Bezog man die auf das Outcome Einfluss nehmenden Initial- und Verlaufsparemeter in eine schrittweise multiple lineare Regressionsanalyse ein, blieben im Modell vier signifikante Variablen übrig: Das Outcome war umso schlechter, je schlechter der initiale SAPS II und je höher die Hirndruckfläche ist, sowie bei Patienten mit Blutzuckerwerten über 10 mmol/l und bei denjenigen, bei denen eine initiale Kranio- oder Kraniektomie durchgeführt wurde ( $p < 0,001$ ).

### **3.10.7 ABHÄNGIGKEIT DES INTRAKRANIELLEN DRUCKES**

Keine der Initialparameter (Alter, Geschlecht, GCS, SAPS, Blutzucker bei Aufnahme, Initialoperation oder Diabetes mellitus) beeinflussten den Hirndruck maßgeblich.

Die Therapieform hatte ebenfalls keine Auswirkungen.

Im Verlauf zeigte sich ferner in der einfach linearen Regressionsanalyse, je länger die Dauer bis zur Oralisierung und somit Entwöhnung von parenteraler und Sondenernährung war, desto größere ICP-Flächen hatten die Patienten ( $p = 0,008$ ). Der intrakranielle Druck war umso größer, je größer die Werte der Blutzuckerflächen waren ( $p = 0,006$ ). Verlängerte sich die Dauer einer notwendigen, kontrollierten Beatmung, stiegen ebenfalls die Werte der Hirndruckflächen signifikant ( $p < 0,001$ ). Die Güte dieser linearen Regressionsmodelle ist schwach, aber es lässt sich dennoch in der Wechselbeziehung dieser Kenngrößen eine positive Zuordnung erkennen. Infektionen stellten gleichermaßen ein deutlich Risiko für steigende Hirndruckwerte dar ( $p < 0,001$ ). Patienten, die während ihres ITS-Aufenthaltes an einer Infektion litten, wiesen signifikant größere Hirndruckflächen auf als Patienten ohne Infektionsereignis ( $p < 0,001$ ). Der tagesdurchschnittliche SAPS II stand nicht mit dem Hirndruck in Beziehung.

Im Rahmen einer schrittweisen multiplen linearen Regressionsanalyse zeigte sich, dass letztlich, von den sich auswirkenden Verlaufsparemetern, nur die Beatmungsdauer den Hirndruck im Modell maßgeblich beeinflusste ( $p < 0,001$ ). Dabei wies die Hirndruckfläche in Abhängigkeit von der Beatmungsdauer einen überproportionalen Zusammenhang auf.

## 4 DISKUSSION

Vor dem Hintergrund der Stresshyperglykämie, die im Vergleich zur Normoglykämie mit einer deutlich erhöhten Morbidität und Mortalität einhergeht (Bochicchio et al., 2005), soll der Benefit einer strikten Blutglukoseeinstellung bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Schädel-Hirn-Trauma beleuchtet werden. In einem 2009 im Lancet erschienenen Review (Dungan et al., 2009) wurden bei Nicht-Diabetikern deutlich ungünstigere Effekte der Stress-induzierten Blutzuckererhöhung als bei bekannten Diabetikern beschrieben. Eine Reihe verschiedener Faktoren und deren Kombination, beeinflusst die Ausbildung der Stress-Hyperglykämie (McCowen et al., 2001). Dazu zählen unter anderem Katecholamine, Wachstumshormone, Zytokine und Kortisol (Andrews und Walker, 1999; Watt et al., 2001). Es resultieren eine Insulinresistenz, gesteigerte Glukoneogenese und Glykogenolyse in der Leber und die Glukoseutilisation im Skelettmuskel wird gehemmt mit folglich starkem Blutzuckeranstieg (Karow und Lang-Roth, 2007). Abhängig von der Krankheit an sich und deren Schwere, der Akutphase in der sich der Patient befindet sowie weiterer Gegebenheiten variiert das metabolische Ungleichgewicht. Folge ist unter anderem die nichtenzymatische Glykosylierung von Proteinen, zuerst reversibel dann irreversibel. Diese lagern sich z. B. an Gefäßwänden ab, bilden Proteinvernetzungen mit Förderung von atherosklerotischen Veränderungen und Mikroangiopathien durch strukturell und funktionell gestörte Basalmembranen (Herold, 2010). Konsequenzen sind unter anderem Leberfunktionsstörungen, Beeinträchtigungen des Gastrointestinaltraktes, Motilitätsstörungen und thrombembolische Ereignisse (Hernandez et al., 2009). Glykosylierung von Immunglobulinen führt zu deren Inaktivierung mit Steigerung des Infektionsrisikos (Black et al., 1990). Durch Pyrolysebildung kommt es in Organen, die für den Glukosetransport kein Insulin benötigen, zur Überschwemmung mit Glukose. Der intrazelluläre osmotische Druck steigt, Zellschwellung und Funktionsstörungen von z.B. Nerven sind die Folgen. Das hat Auswirkungen auf alle Organe und führt zu Organdysfunktionen bis hin zu bleibenden Schäden (Riede, 2004). Insulin selbst sowie die Verhinderung von hyperglykämischen Episoden wirkt diesen pathophysiologischen Dysregulationen positiv entgegen. Insulin fördert den anabolen und hemmt den katabolen Stoffwechsel und steigert den Transport von Glukose und Aminosäuren in Muskel- und Fettzellen (Karow und Lang-Roth, 2007). Die durch Hyperglykämie bedingte Endothelaktivierung wird reduziert und morphologischen und funktionellen Mitochondrienveränderungen in der Leber vorgebeugt, was sich präventiv auf Organversagen und Tod auswirkt (Vanhorebeek et al., 2005; Langouche et al., 2005). Insulin mindert durch Hyperglykämie geförderte Radikalbildungen (Vanhorebeek et al., 2009) und wirkt perfusionsfördernd (Scognamiglio et al., 2006).

Die pathophysiologischen Auswirkungen einer strikten Blutzuckereinstellung und ihre möglichen positiven Effekte bei schwerkranken Patienten werden in der Literatur immer noch kontrovers diskutiert. Die im Jahr 2001 veröffentlichte Leuven-Studie beschrieb den Nutzen der intensivierten

Insulintherapie bei chirurgischen Intensivpatienten hinsichtlich Senkung von Mortalität und Morbidität, verbessertem Langzeit-Outcome, Verhinderung von Infektionen sowie akutem Nierenversagen und die Verkürzung der mechanischen Beatmung (Van den Berghe et al., 2001). In einer weiteren Veröffentlichung des Autors wurden die positiven Effekte auf das zentrale und periphere Nervensystem hinsichtlich verbesserter Langzeit-Rehabilitation bei Schädelhirnverletzten publiziert (Van den Berghe et al., 2005). Die deutsche VISEP-Studie, die in 18 interdisziplinären Intensivstationen randomisiert durchgeführt und in denen rund 500 Sepsis-Patienten mit Insulin eingestellt wurden, musste hingegen wegen signifikant häufigeren, schweren Hypoglykämien in der Gruppe der intensivierten Insulintherapie (17,0% IITG vs. 4,1% CTG;  $p < 0,001$ ) abgebrochen werden (Brunkhorst et al., 2008). In einer 2009 erschienenen, multizentrischen Studie, NICE SUGAR 2009 (Finfer et al., 2009), konnte dieser Aspekt auch nicht abschließend geklärt werden. Daher beziehen sich die aktuellen Diskussionen unter anderem auf einen möglichen Benefit bei Subgruppen kritisch Kranker. Vor allem bei neurologischen Patienten wäre eine moderatere Blutzuckerreduktion von Vorteil, da Daten belegen, dass Hyperglykämie die neuronale Ischämieschwelle mindert (Prakash und Matta, 2008). Bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma wurde gezeigt, dass die Stresshyperglykämie das neurologische Outcome durch Gewebeischämie und -hypoxie verschlechtert (Zygun et al., 2004). Es stellt sich jedoch immer noch die Frage nach dem Optimalbereich der Blutzuckereinstellung.

In diesem Zusammenhang bleibt die Kernfrage offen, ob eine bestehende Hyperglykämie den klinischen Verlauf und das Outcome der Patienten verschlechtert oder ob sie kennzeichnend für die Schwere der Erkrankung ist. Die Daten dieser retrospektiven und prospektiven, nicht randomisierten Studie liefern Hinweise für einen bestehenden Vorteil der intensivierten Insulintherapie (IIT) bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Schädel-Hirn-Trauma, beziehungsweise wird verdeutlicht, dass die intensivierte Insulintherapie positive Einflüsse aufweisen kann.

#### **4.1 PATIENTENCHARAKTERISTIK/DEMOGRAPHIE**

Das ursprüngliche Patientenkollektiv ist in den beiden Therapiegruppen ( $n = 65$  IITG, 109 CTG) nicht homogen, was beim Studiendesign nicht beeinflussbar war. Die Gruppe der konventionellen und intensivierten Insulintherapie unterschieden sich in Bezug auf das Alter und Geschlecht signifikant voneinander. Die Teilnehmer der IITG waren im Mittel deutlich jünger (55,2 Jahre IITG vs. 61,9 Jahre CTG;  $p = 0,037$ ). Wie schon in verschiedenen Studien gezeigt (Czosnyka et al., 2005), ist unter anderem das höhere Alter ein negativer Prädiktor für das Outcome bei Schädelhirntraumatisierten. Des Weiteren befand sich in der Gruppe mit intensivierter Insulintherapie ein höherer Anteil männlicher Patienten (80% IITG vs. 66,1% CTG,  $p = 0,049$ ). Obwohl die prognostische Relevanz in dieser Hinsicht nicht abschließend geklärt ist, gibt es Erkenntnisse über geschlechterspezifische Differenzen

in dieser Entität. Weibliche Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma neigen eher zu Hirnschwellung und intrakranieller Hypertonie bei gleicher Verletzungsschwere (Farin et al., 2003). Um diesen Bias zu eliminieren, wurden die Patienten in Bezug auf ihr Alter und die Geschlechterzugehörigkeit 1:1 gematcht um vergleichbare Datensätze zu erlangen und ein unverzerrtes Ergebnis zu erzielen.

Nach 1:1-Matching der Datensätze zeigen der initiale Glasgow Coma Score (GCS) und der SAPS II bei Aufnahme keine Divergenzen zwischen den beiden Patientenkollektiven, woraufhin von einer vergleichbaren Erkrankungsschwere auszugehen ist. Der SAPS II ermöglicht unabhängig von der vorliegenden Diagnose eine Einschätzung der Erkrankungsschwere von Intensivpatienten, sowie eine Vorhersage des Letalitätsrisikos (Le Gall et al., 1993; Park et al., 2009; Agha et al., 2002). Bei SHT-Patienten ist die Rolle des Blutzuckerspiegels bei Aufnahme bereits untersucht. Es gibt Anzeichen für einen prognostischen Einfluss bezüglich klinischem Verlauf und Outcome (Vogelzang et al., 2006; Laird et al., 2004; Sung et al., 2005). Diese Erkenntnis trifft ebenfalls auf andere neurologische Krankheitsbilder wie Subarachnoidalblutung und Schlaganfall zu (Sato et al., 2006; Capes et al., 2001). Da das Patientenkollektiv nach Matching hinsichtlich der initialen Blutzuckerwerte homogen ist (8,6 mmol/l IITG vs. 8,2 mmol/l CTG;  $p = \text{n.s.}$ ), kann diesbezüglich eine Beeinflussung des klinischen Verlaufs und des Outcomes ausgeschlossen werden.

Vor Durchführung der Analysen wurde untersucht, ob das Alter und die Geschlechterzugehörigkeit einen Einfluss auf die Ergebnisse nach dem 1:1-Matching ausübten, was möglicherweise zu einer Verzerrung führen könnte. Der Vollständigkeit halber wurden zusätzlich alle Eingangsvariablen einbezogen. Es wurde deutlich, dass das Alter den Gesamt-SAPS II-Score ( $p = 0,001$ ), den GOS ( $p = 0,002$ ) und mRS ( $p = 0,003$ ) signifikant negativ beeinflusste. Die 2005 im „Journal of Neurosurgery“ veröffentlichten Erkenntnisse von Czosnyka et al. zum Hirntrauma zeigen sich somit auch in dieser Studie bestätigt. Zudem wirkt sich das männliche Geschlecht negativ auf den mRS aus ( $p = 0,033$ ), was eher in Widerspruch zur oben genannten Vermutung steht, dass Frauen im Vergleich zu Männern zu schwerwiegenderen Folgen bei gleicher Verletzungsschwere neigen (Farin et al., 2003). Da gleichzeitig in dieser Erhebung die Geschlechterzugehörigkeit auf den GOS keinen Einfluss ausübte, steht dies in einem Widerspruch. In einer durchgeführten Mehrfelderanalyse spiegelte sich dieser Einfluss nicht wieder. Insofern war dieser Sachverhalt möglicherweise einer nicht zuletzt zu geringen Fallzahl geschuldet.

Ein höherer initialer GCS wirkte sich jeweils signifikant positiv auf die Beatmungsdauer ( $p = 0,008$ ), die Dauer bis zur Oralisierung ( $p = 0,001$ ) sowie die Liegedauer auf der Intensivstation ( $p = 0,016$ ) als auch den GOS ( $p = 0,001$ ) und mRS ( $p = 0,006$ ) aus. Der initial erhobene SAPS II stand erwartungsgemäß mit dem Outcome in Beziehung. Auch in dieser Studie ging ein hoher initialer SAPS II mit einem signifikant schlechteren Outcome einher (GOS:  $p = 0,027$ ; mRS:  $p = 0,019$ ). Diese



Erkenntnisse werden in den folgenden, die Verlaufparameter betreffenden Regressionsanalysen im bezüglich Alter und Geschlecht gematchten Patientenkollektiv ( $n = 130$ ) Beachtung finden um die nachgewiesenen Einflüsse der initial erhobenen Parameter zu integrieren.

Im Zusammenhang mit der Schwere des Schädel-Hirn-Traumas ist auch die Art der Hirnverletzung von Interesse. Diese Studie zeigte eine niedrigere Rate an initialen Kranio- und Kraniektomien in der Gruppe mit intensivierter Insulintherapie (55,4% IITG vs. 73,8% CTG,  $p = 0,028$ ). Hier bestanden bei Aufnahme auf der interdisziplinären Intensivstation innerhalb der ersten 24 Stunden weniger oft interventionsbedürftige, raumfordernde Blutungen. Auf der anderen Seite wurden häufiger ICP-Sonden zum Hirndruckmonitoring implantiert als in der Gruppe mit konventioneller Insulintherapie (72,3% IITG vs. 47,7% CTG,  $p = 0,004$ ). Einerseits könnte dies auf einen höheren Anteil von Patienten mit diffus axonaler Schädigung oder prognostisch ungünstigeren Hirnstammschädigung in der IITG schließen lassen. Andererseits könnte dies auch in einem zurückhaltenden Management hinsichtlich primärer Kraniotomien begründet sein. Man kann davon ausgehen, dass das Risiko für eine sekundäre Hirnschädigung in beiden Gruppen gleich groß war.

## 4.2 MATERIAL UND METHODIK

Bislang wurden in vergleichbaren Studien jeweils die Tagesmittel- und Tageshöchstwerte des Blutzuckers in den Analysen verwendet (Bilotta et al., 2008; Van den Berghe et al., 2001). Ein genaues Abbild über Blutzuckerschwankungen kann auf diese Weise nicht dargestellt werden. Allein ein hoher Durchschnittswert oder gar ein Tageshöchstwert steht nicht in Relation mit den negativen Effekten des Blutzuckers. Höhe und Dauer der hyperglykämischen Episoden entsprechen dem Maß der Schädigung und sollten Berücksichtigung finden.

Im Zuge dieser Studie kam daher eine neue Methode zum Einsatz, bei der mit Hilfe der Integration ein Abbild von Höhe und Dauer der Hyperglykämie geschaffen wird. Die Flächenerhebung ermöglicht eine genauere Darstellung der Hyperglykämiephasen, als die sonst in der Literatur verwendete Methodik. In Langzeitstudien wurde bereits durch die HbA1c-Messung, der sogenannte Langzeitzucker, gezeigt, dass sich nicht allein kurzfristige Blutzuckererhöhungen, sondern die fortdauernd bestehenden hyperglykämischen Episoden relevant auswirken. Diesem Sachverhalt wird durch die hier verwendete Art der Datenerfassung und -aufarbeitung Rechnung getragen. Die Festlegung des, für die Analysen verwendeten, Blutzuckerreferenzwertes von 4 mmol/l unterliegt sicherlich einer gewissen Willkür und auch die Annahme, dass die Schädigung durch den erhöhten Blutzucker proportional zur Blutzuckerfläche (AUC-BG) ist, wird vorausgesetzt. Durch die Verwendung des niedrigen Referenzwertes von 4 mmol/l wird jedoch auch die Fläche der normoglykämischen Phasen erfasst. Obwohl dieses Verfahren eine detailliertere Darstellung als die

bisher verwendeten Mittelwerte ermöglicht, ist die Rechnung vereinfacht. Um eine möglichst genaue Abbildung des Blutzuckerverlaufs zu gewährleisten, wurden zeitliche Intervalle zwischen den Messungen mittels Online-Registrierung eng gefasst. Noch häufigere Blutglukosemessungen waren jedoch technisch als auch personell nicht adäquat durchführbar. Patienten mit einer geringen, konstanten Blutzuckererhöhung über einen langen Zeitraum hinweg können theoretisch die gleichen Flächendimensionen wie Patienten mit kurzzeitig hohen Blutzuckerspitzen haben. Hier bleibt fraglich, ob dieser Unterschied für die Aussage relevant ist. Es wird evaluiert inwieweit Höhe und auch Dauer der Abweichung gemeinsam bedeutende Einflussfaktoren darstellen.

Wie ebenfalls in dieser Studie ersichtlich, gestaltet sich die adäquate Umsetzung der intensivierten Insulintherapie teilweise schwierig. Auch in der Glucontrol-Studie, die den Benefit der intensivierten Insulintherapie bei erwachsenen Intensivpatienten untersuchte, lagen in der IITG nur 27,8% der Blutzuckerwerte im gewünschten Zielbereich von 80 – 110 mg/dl (4,4 – 6,1 mmol/l) (Preiser et al., 2009). Hierbei hatte sicherlich ein häufiger Personalwechsel in Folge eines Schichtbetriebes wie auch unterschiedliche Affinitäten zur intensivierten Insulintherapie bei dem eingesetzten Personal eine Rolle gespielt. Es sollten einheitliche Analyseverfahren mit festem Insulintherapieregime verwendet werden, die eine sicherere und genauere Blutzuckereinstellung ermöglichen und zudem die Gefahr einer Hypoglykämie zu minimieren vermögen. Ein spezialisiertes Team, das sich ausschließlich mit der Therapie der Hyperglykämie auf der Intensivstation beschäftigt, kann hier eine sich wirtschaftlich lohnende Investition für Kliniken sein (Sadhu et al., 2008).

Eine strikte Blutzuckerkontrolle birgt die Gefahr der schweren Hypoglykämie in sich. Verschiedene Studien, wie zum Beispiel die VISEP- und Glucontrol-Studie, wurden aufgrund dessen vorzeitig abgebrochen (Brunkhorst et al., 2008; Preiser et al., 2009). Andere Autoren beschreiben als Alternative eine weniger strenge Blutglukoseeinstellung mit hochnormalen Werten, die die Rate der Hypoglykämie verringert und trotzdem therapeutischen Wert besitzt (Azevedo et al., 2007). Vor allem bei neurologischen Patienten könnte auch eine moderatere BZ-Reduktion von Vorteil sein, da Daten belegen, dass Hyperglykämie die neuronale Ischämieschwelle mindert (Prakash und Matta, 2008). Trotzdem stellt sich jedoch immer noch die nichtgeklärte Frage nach dem Optimalbereich der Blutzuckereinstellung.

### **4.3 AUSWIRKUNGEN VON HÖHE UND DAUER DER HYPERGLYKÄMIE AUF INTENSIVVERLAUF UND OUTCOME**

Wie eingangs beleuchtet, wird die hyperglykämische Stoffwechsellage und ihre pathophysiologischen Konsequenzen durch die akute sympathoandrenomedulläre Antwort, die mit Hirnverletzungen assoziiert und durch erhöhte Katecholaminspiegel charakterisiert ist, hervorgerufen (Rovlias und Kotsou, 2000; Rosner et al., 1984). Diese stressbedingte Hyperglykämie ist durch das komplexe Zusammenspiel gegenregulatorischer Hormone wie Katecholamine, Wachstumshormone, Kortisol und Zytokine bestimmt. Jene interaktiven Mechanismen führen zu einer Vielzahl zytotoxischer Effekte und inflammatorischer Reaktionen, die Gewebeschäden mit nachfolgender Organbeteiligung nach sich ziehen (Dungan et al., 2009).

Bisher wurde in den meisten Studien, die sich mit Hyperglykämie beschäftigten, der Fokus auf den prognostischen Einfluss früher Blutzuckeranstiege gesetzt. In den letzten Jahren wird sich auch zunehmend mit den Auswirkungen der Blutglukoseeinstellung während des intensivmedizinischen Aufenthaltes beschäftigt (Salim et al., 2009; Jeremitsky et al., 2005; Van den Berghe et al., 2001; Wiener et al., 2008). In der hier vorliegenden Studie kann gezeigt werden, dass der Verlauf des Blutzuckers, dargestellt als Blutzuckerfläche (AUC-BG), mit dem klinischen Verlauf und dem Outcome der Patienten korreliert und entsprechend Einfluss nimmt.

#### **4.3.1 EINFLUSS AUF ALLGEMEINE INTENSIVMEDIZINISCHE PARAMETER**

Je größer die Blutzuckerfläche war, desto länger mussten die Patienten mechanisch beatmet werden ( $r = 0,560$ ). Dieser Sachverhalt bestätigte nochmals die Ergebnisse, die 2005 in der Arbeitsgruppe um Van den Berghe bei Patienten mit einem Neurotrauma erhoben wurden (Van den Berghe et al., 2005). Dabei wirkte sich ein hoher initialer GCS positiv auf die Beatmungsdauer aus. Die Beatmungsdauer verlängerte sich bei initial höherem GCS im Vergleich zu Patienten mit schlechterem Ausgangszustand auf einem geringeren Niveau ( $p < 0,001$ ). Insofern konnte gezeigt werden, dass insbesondere Patienten mit einem höheren GCS klinisch durchaus von einer straffen Blutzuckereinstellung hinsichtlich der Beatmungsdauer profitieren.

Patienten, die im Verlauf an einer Infektion litten, hatten signifikant höhere Blutzuckerwerte im Vergleich zu Patienten ohne Infektionsereignis ( $p < 0,001$ ). Auch dies stimmt mit älteren Studienergebnissen überein (Yang et al., 2009; Bilotta et al., 2008). Bei steigenden Blutzuckerwerten erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit an einer Infektion zu erkranken signifikant ( $p = 0,002$ ). Diese hohen Korrelationen können nicht zwingend vorausgesetzt werden. Zumindest muss konstatiert werden, dass die Stresshyperglykämie das Risiko klinisch relevanter Infektionen in sich birgt und dass somit im Umkehrschluss dieses Risiko durch eine straffe Blutzuckereinstellung reduziert werden könnte. Hohe Blutzuckerspiegel beeinträchtigen alle Hauptkomponenten der angeborenen

Immunabwehr (Turina et al., 2005), einschließlich der Funktion der neutrophilen Granulozyten, sowie der intrazellulären bakteriziden Aktivität (Nielson und Hindson, 1989; Perner et al., 2003; Rassias et al., 1999).

Bisher nicht ausreichend untersucht ist der Zusammenhang hoher Blutglukosewerte mit der Zeitspanne bis zur oralen Ernährung. Die orale Nahrungsaufnahme als wünschenswerter Gradmesser der neurologischen Erholung korreliert in der vorliegenden Untersuchung proportional mit den Blutzuckerflächen ( $r = 0,802$ ). Je höher die Blutzuckerflächen waren, desto länger war die Dauer bis zur Oralisierung ( $p < 0,001$ ). Ähnlich wie bei der Beatmungsdauer profitieren auch hier Patienten mit einem besseren GCS von der strikten Blutzuckereinstellung. Die Zeitdauer bis zur Oralisierung war für Patienten mit einem höheren GCS signifikant kürzer als für Patienten mit einem niedrigeren GCS ( $p < 0,001$ ).

Ein Einfluss steigender Blutzuckerwerte auf den tagesdurchschnittlichen Gesamt-SAPS II wurde nicht gefunden.

Wie ebenfalls in einer älteren Studie bestätigt (Van den Berghe et al., 2001), so zeigte sich auch in dieser Erhebung, dass Patienten mit höheren Blutzuckerwerten signifikant länger intensivmedizinisch betreut werden mussten ( $p < 0,001$ ).

#### **4.3.2 EINFLUSS AUF DEN INTRAKRANIELLEN DRUCK UND DAS OUTCOME**

Der Einfluss einer hyperglykämischen Stoffwechsellage auf den Hirndruck wurde in bisherigen Studien, soweit bekannt, nur hinsichtlich der Dauer einer intrakraniellen Drucksteigerung und der Tagesmittel- und höchstwerte bei Vergleich der intensivierten Insulintherapie mit der konventionellen Insulintherapie betrachtet (Van den Berghe et al., 2005). In dieser hier vorliegenden Untersuchung wurden Höhe und Dauer, der möglicherweise im Verlauf eintretenden Hirndrucksteigerung, einbezogen. Die Darstellung des intrakraniellen Drucks mit Hilfe der Integration als Area under the Curve (AUC-ICP) erfolgt analog zur Blutzuckerdarstellung (AUC-BG). Die Referenzwerte 20 mmHg, 25 mmHg und 30 mmHg wurden in abgestufter Weise willkürlich festgelegt. Als Normwert galt ein Hirndruck von 10 – 15 mmHg, wobei ab 20 mmHg Therapiepflichtigkeit bestand und Werte ab 30 mmHg hochgradig pathologisch waren (Prange und Bitsch, 2004).

Patienten, bei denen eine Dekompressionskraniektomie durchgeführt werden musste, hatten größere Blutzuckerflächen als die, bei denen ein solches Vorgehen verzichtbar war ( $p = 0,011$ ). Mit steigender Blutzuckerfläche erhöhte sich signifikant die Wahrscheinlichkeit der Notwendigkeit einer Entlastungsoperation ( $p = 0,008$ ) und auch die Dauer einer notwendigen Hirndrucküberwachung ( $p < 0,001$ ). Eine wichtige Erkenntnis war ferner, dass sich mit steigender Blutzuckerfläche die Hirndruckfläche im Verlauf ebenfalls signifikant erhöhte (RW 20 mmHg:  $p = 0,006$ ; RW 25 mmHg:  $p = 0,010$ ). Bei dem Referenzwert der AUC-ICP über 30 mmHg ließ sich dieses Ergebnis nicht mehr statistisch signifikant reproduzieren. Dies könnte bei zu geringen Fallzahlen an den relativ starken

Ausreißern mit großer AUC-BG und keiner bis nur minimaler Überschreitung des AUC-ICP Referenzwertes von 30 mmHg gelegen haben. Eine andere Erklärung könnte sein, dass ab einer bestimmten Schwere der Hyperglykämie ein nicht mehr lineares Hirndruckverhalten resultiert. Ein weiterer Aspekt ist, dass standardmäßig die Indikation für eine Dekompression frühzeitig gestellt wurde und daher auch die Möglichkeit größerer Flächen über 30 mmHg nicht gegeben waren. Auch wenn die Güte der Regressionsmodelle schwach war (RW 20 mmHg:  $R^2 = 0,094$ ; RW 25 mmHg:  $R^2 = 0,084$ ), ließ sich hier ein deutlicher, positiv linearer Trend reproduktiv feststellen.

Aus pathophysiologischer Sicht könnte dieser Zusammenhang Sinn machen, da das Gehirn für den Glukosetransport kein Insulin benötigt. Daher werden die Zellen in hyperglykämischen Phasen mit Glukose und dessen Abbauprodukt Laktat überschwemmt. Beides ist osmotisch wirksam und kann dann in erhöhten Wasseransammlungen im Gewebe mit Ödembildung resultieren (Riede, 2004).

Ein bisher noch in Erprobung befindliches Verfahren, die zerebrale Mikrodialyse, soll Aufschluss über Konzentrationsänderungen von Stoffwechselprodukten im Hirngewebe geben. Über eine implantierte Messsonde mit semipermeabler Membran können Sauerstoffpartialdruck, Glukose, Glycerol, Glutamat und Harnstoff sowie Laktat und Pyruvat gemessen werden. Durch dieses allerdings hochoexperimentelle, neurochemische Monitoring können stattgehabte intrakranielle Stoffwechselvorgänge eruiert werden. Es ist eine nahezu kontinuierliche Messung der Konzentrationsänderungen möglich, allerdings werden nur regionale Veränderungen erfasst. In einer im Jahre 2000 publizierten Studie (Sarrafzadeh et al., 2000) wurde an Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma der Wert der zerebralen Bedside Mikrodialyse untersucht. Dabei zeigte sich, dass während hypoxischer Phasen ein Sauerstoffpartialdruck unter 10 mmHg kritische Stoffwechselveränderungen hervorruft. Glutamat und Laktat sind dabei frühe Marker einer zerebralen Hypoxie. Dieses Verfahren könnte noch genauere Aufschlüsse über die Auswirkungen erhöhter Glukosewerte auf den oben postulierten Zusammenhang des Hirnstoffwechsels geben. Allerdings wäre dabei anzumerken, dass keine Glykolisierungsprozesse sondern nur freie Glukose erfasst werden. Hier würde sich unter Umständen eine Limitation in der Aussagekraft des Verfahrens ergeben.

Der Hirndruck schien auf Manipulationen des Blutzuckers zu reagieren, sodass die Blutzuckerregulation stärker ins Betrachterfeld neuer Therapieansätze rücken könnte. Zur Verifizierung dieser Aussage sind sicherlich weitere Studien mit größeren Fallzahlen notwendig. Sollte sich diese Theorie bestätigen, könnte dies einen immensen Fortschritt in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas bedeuten.

Die Mehrheit bislang durchgeführter Untersuchungen, die sich mit Hyperglykämie und Hirnverletzungen beschäftigten, bezog sich auf die initiale Manifestation erhöhter Blutzuckerwerte und das Outcome (Jeremitsky et al., 2005). Ihr Einfluss als negativer Prädiktor ist bekannt. Die hier erhobenen Ergebnisse lassen die Vermutung zu, dass sich eine persistierende Hyperglykämie nicht nur

negativ auf den Hirndruck auswirken kann, sondern auch das Outcome ungünstig beeinflusst. Patienten mit besserem Outcome hatten signifikant niedrigere Blutzuckerspiegel im Verlauf ( $p < 0,001$ ). Dieses Ergebnis stimmt mit anderen Erhebungen überein (Vogelzang et al., 2006; Salim et al., 2009; Van den Berghe et al., 2001; Azevedo et al., 2007; Bochicchio et al., 2005), persistierende Blutzuckererhöhung ebenfalls als unabhängigen negativen Prädiktor für Mortalität nach Schädel-Hirn-Trauma zu interpretieren. Die Tatsache, dass verstorbene Patienten im Mittel kleinere Blutzuckerflächen aufwiesen, lässt sich durch die bei vorzeitigem Tod bedingte, kürzere Liegezeit und somit kürzere Erhebungsphase erklären.

## 4.4 VERGLEICH BEIDER THERAPIEGRUPPEN

### 4.4.1 METHODISCHE ASPEKTE

Die Frage, ob der klinische Verlauf durch Einstellung des Blutzuckers beeinflusst werden kann, war von besonderer Wichtigkeit. Dieser Sachverhalt würde beträchtlich zur Klärung der Frage beitragen, ob die Hyperglykämie nur Ausdruck oder behandelbare zusätzliche Ursache der Schwere der Erkrankung ist. In diesem Zusammenhang muss festgestellt werden, dass es nicht gelang, den Blutzuckerspiegel entsprechend der initiierten Therapierichtlinie in der Gruppe mit intensivierter Insulintherapie statistisch signifikant hin zur Normoglykämie zu senken. Es zeigte sich jedoch ein deutlicher Trend hin zu geringeren Blutglukosewerten in der IITG. Zusätzlich untermauert wurde dieser Trend durch die Tatsache, dass sich die Blutzuckerflächen für die Referenzwerte von 8 mmol/l und 10 mmol/l signifikant zwischen den beiden Therapiegruppen unterschieden (RW 8 mmol/l:  $p = 0,009$  und RW 10 mmol/l:  $p = 0,005$ ). Insofern konnte durchaus ein spürbarer Therapieeffekt erzielt werden, wenn auch nicht von geplantem Ausmaß. Für das Nichterreichen des primären Ziels der normoglykämischen Einstellung der Patienten kann eine Reihe von Gründen eine Rolle gespielt haben. Es mag zunächst dienlich sein, das Therapieregime der intensivierten Insulintherapie zu hinterfragen. Hierzu wurde jedoch bewusst das gleiche Therapieregime angewandt, welches auch in früheren Studien zum Einsatz kam (Van den Berghe et al., 2001; Bilotta et al., 2008). Daher kann eine prinzipielle Insuffizienz der Blutzuckeranpassung selbst ausgeschlossen werden, da bei diesen Studien eine signifikante Blutzuckereinstellung erfolgt war. Es wäre somit lediglich ein Defizit in der Umsetzung des Einstellungsprozedere zu suchen. Das intensivmedizinische Personal erhielt detaillierte Anweisungen zur Durchführung und Umsetzung des Therapieregimes, jedoch mögen hier Schichtarbeit und dadurch bedingter Mitarbeiterwechsel zu einer verringerten Compliance in der Umsetzung des Protokolls geführt haben. Diese Umstände sind weit verbreitet und bereits beschrieben (Taylor et al., 2006). Möglicherweise wurde die Umsetzung des Protokolls aus Angst Hypoglykämien zu verursachen (Finfer et al., 2009) mitarbeiterspezifisch zurückhaltender befolgt. Des Weiteren ist der

Anteil der Blutzuckerwerte, die tatsächlich im Zielbereich lagen, in den bisher durchgeführten Studien meist nicht beschrieben. Dieser scheint zwischen 22% und 53% zu variieren (Meynaar et al., 2007; De Block et al., 2006). Das zeigt, dass eine strikte Blutzuckereinstellung schwierig zu erreichen ist und die Bewertung einer IIT große Streuungen aufweisen kann. Auf Grund dessen könnte die hier verwendete Definition der Blutglukoseeinstellung, die Area under the Curve (AUC), eher statistisch signifikant beeinflussbar sein.

#### 4.4.2 KLINISCHE ASPEKTE

Bezüglich der klinischen Effekte der kontrollierten Glukoseeinstellung konnten mehrere Unterschiede aufgezeigt werden. Die Infektionsrate generell war in der Gruppe mit intensivierter Insulintherapie, trotz mangelnder Blutzuckereinstellung, signifikant geringer ( $p = 0,005$ ). Dass die intensivierte Insulintherapie die Infektionsrate senkt, wurde bereits belegt (Van den Berghe et al., 2001; Wiener et al., 2008; Yang et al., 2009; Bilotta et al., 2007) und hiermit bestätigt. Betreffs der ITS-Aufenthaltsdauer und der Zeitspanne der kontrollierten Beatmung konnte kein direkter Einfluss in der Gruppe mit intensivierter Insulintherapie festgestellt werden. Dies steht vor allem im Widerspruch zu der Van den Berghe Studie. Eine Ursache mag darin begründet sein, dass eine nicht ausreichende intensivierte Einstellung erfolgt war.

Allerdings konnte festgestellt werden, dass Patienten mit intensivierter Insulintherapie signifikant kürzer bis zur Oralisierung brauchten um eine adäquate Nährstoffversorgung zu gewährleisten ( $p = 0,031$ ).

Die häufigste Komplikation nach Schädelhirnverletzungen ist die Steigerung des Hirndruckes. Hinsichtlich der Wechselbeziehung der Blutzuckerfläche mit dem Hirndruckverlauf konnten interessante Zusammenhänge festgestellt werden. Es zeigte sich ein Trend hin zu geringeren Hirndruckflächenwerten in der Gruppe mit intensivierter Insulintherapie wobei die Dauer der Hirndruckmessung in beiden Therapiegruppen nahezu identisch war. Gemäß dem Trend traten in der IITG im Verlauf geringere Hirndruckwerte über den Referenzwerten auf (RW 20 mmHg:  $p = 0,272$ ; RW 25 mmHg:  $p = 0,398$  und RW 30 mmHg:  $p = 0,619$ ) mit niedrigeren Maximalwerten. Der protektive Einfluss der intensivierten Insulintherapie auf das Zentralnervensystem bei Patienten mit isoliertem Schädel-Hirn-Trauma wurde bereits bestätigt. Der Hirndruck wird, bei vergleichbaren zerebralen Perfusionsdrücken, durch eine signifikant geringere Noradrenalin ausschüttung gesenkt und somit verringert sich auch das Schlaganfallrisiko nach SHT (Van den Berghe et al., 2005). Verschiedene Mechanismen wie die Vermeidung des toxischen Effektes der Blutglukose an sich als auch direkte Effekte des unabhängig vom Glukosestoffwechsel agierenden Insulins können dabei eine Rolle spielen (Zygun et al., 2004). Die Differenz zur Gruppe mit konventioneller Insulintherapie ist statistisch nicht signifikant, was sich zum Einen in der Tatsache begründet, dass es nicht gelang, den

Blutzuckerspiegel entsprechend der initiierten Therapierichtlinie in der Gruppe mit intensivierter Insulintherapie statistisch signifikant hin zur Normoglykämie zu senken und zum Anderen, dass ein größerer Anteil von Hirndruckmessungen bei Patienten mit IIT durchgeführt wurde und mögliche Ausreißer somit stärker ins Gewicht fallen. Diesbezüglich sollte bedacht werden, dass der ICP-Verlauf positiv, wenn mit auch nur schwach ausgeprägt, im Sinne einer linearen Abhängigkeit mit dem BZ-Verlauf korreliert.

Da dieser Zusammenhang hier erstmalig untersucht wurde, sind sicherlich weitere Beurteilungen und Studien notwendig um diesen Sachverhalt genauer zu verifizieren. Desweiteren war die Rate der Entlastungsoperationen, die im Verlauf des Aufenthaltes durchgeführt werden mussten, in der IITG deutlich geringer, wenn auch nicht signifikant ( $p = 0,067$ ). Ziel der Dekompressionskraniektomie ist es durch Normalisierung des Hirndruckes den sekundären Hirnschaden zu vermindern und damit das Outcome der Patienten zu verbessern (Aarabi et al., 2006). Das Ergebnis der hier gewonnen Analyse könnte ein Indiz dafür sein, dass die intensivierte Insulintherapie die Rate notwendiger Dekompressionskraniektomien günstig mit beeinflusst.

Ferner zeigten Patienten der intensivierten Insulintherapie einen Trend hin zu einem besseren Outcome ( $p = 0,212$ ). Das wurde vor allem bei der Dichotomisierung des GOS in 2 Gruppen (GOS 4 - 5 und GOS 1 -3) deutlich. Studienteilnehmer der konventionellen Insulintherapie sind in 81,5% der Fälle schwer behindert oder während der Studie verstorben, während dies nur bei 72,3% der Gruppe der IIT zutraf. Während die Beziehung zwischen Dekompressionskraniektomie und Blutzuckerlevel zum ersten Mal beurteilt wurde, stimmen die Ergebnisse bezüglich des Outcomes teilweise mit anderen Studien überein (Yang et al., 2009; Bilotta et al., 2008).

## 4.5 HYPOGLYKÄMIE

Die Blutzuckerkonzentration wird im menschlichen Organismus, trotz variabler Kohlenhydratzufuhr und körperlicher Aktivität, durch verschiedene Regulationsmechanismen in einem engen Bereich konstant gehalten. Insulin sowie Glukagon und deren Regelkreise sind dafür verantwortlich den Glukosehaushalt im physiologischen Gleichgewicht zu halten.

Das Gehirn ist von Kohlenhydraten als Energielieferant stark abhängig. Da es nur in der Lage ist geringe Mengen Glukose zu speichern, sind die neuronalen Zellen auf eine konstante Zufuhr über den zirkulierenden Blutfluss angewiesen. Bei einem akuten Abfall der Blutglukosekonzentration unter 3,0 mmol/l nimmt der Hirnmetabolismus und somit die neurologische Funktionalität ab; Ausfälle können resultieren (Neuroglykopenie). Veränderungen der Hirnfunktion sind initial reversibel, länger andauernde schwere Hypoglykämien verursachen, durch Zellnekrosen und diffuse Demyelinisierung, starke Hirnschäden (Frier und Fisher, 2007). Interessant ist, dass das Gehirn nach Untersuchungen der Arbeitsgruppe um Patrick Boyle von der New Mexico University in Albuquerque, über zusätzliche



Adaptationsmechanismen verfügt, die auch während länger andauernder, moderater Hypoglykämiephasen, eine weiterhin gleichmäßige Energieversorgung ermöglichen (Boyle et al., 1994; Boyle, 1997). Die Steuerung dieses Adaptationsprozesses erfolgt über einen erhöhten zerebralen Blutfluss (Thomas et al., 1997), mit vermehrter Aufnahme und Speicherung von Glukose in den Astrozyten (Brown und Ransom, 2007; Tabernero et al., 2006), sowie Bereitstellung von Laktat und Ketonkörpern als alternative Energieträger (Mason et al., 2006; Pan et al., 2000).

In den aktuellen Leitlinien der American Diabetes Association (Workgroup on Hypoglycemia, 2005) wird ein Blutglukosewert von 3,9 mmol/l als Hypoglykämieschwelle definiert. Dieser Grenzwert wird in verschiedenen Studien als zu hoch angesehen und in Frage gestellt (Frier, 2009; Swinnen et al., 2009). Andere Autoren bevorzugen zur Definition die Whipple-Trias, bei der eine Kombination aus biochemischem Nachweis, körperlichen Symptomen einer Unterzuckerung sowie rascher Beschwerderegressions nach Kohlenhydrataufnahme mit Blutzuckeranstieg in die Beurteilung einfließt (Cryer et al., 2009). Der minimale Glukoseumsatz pro 100 g Hirnmasse liegt bei ca. 2,5 mmol/l. Die meisten randomisierten Studien verwendeten den Blutzuckerwert von 2,2 mmol/l als unteren Grenzwert (Van den Berghe et al., 2001; Finfer et al., 2009; Brunkhorst et al., 2008; Azevedo et al., 2007). In dieser hier vorliegenden Untersuchung bezieht sich die schwere Hypoglykämie auf Blutzuckerwerte  $\leq 3,0$  mmol/l. Der Referenzwert wurde bewusst höher gewählt, um das Risiko negativer Auswirkungen möglichst gering zu halten.

Der Aspekt der Hypoglykämie als lebensbedrohliche Komplikation der intensivierten Insulintherapie wird in verschiedenen Studien zwiespältig diskutiert. Die strenge Blutzuckereinstellung wurde im Jahr 2001, nach Veröffentlichung der Studie von Van der Berghe zum therapeutischen Paradigma erhoben (Van den Berghe et al., 2001). Darauf folgende Erhebungen sowie eine Metaanalyse aus 34 randomisierten Studien konnten den Benefit einer intensivierten Insulintherapie bei schwer kranken Patienten nicht reproduzieren, zeigten sogar ein erhöhtes Hypoglykämierisiko in der IITG auf (Wiener et al., 2008). Die große multizentrische Studie NICE-SUGAR („Normoglycaemia in Intensive Care Evaluation - Survival Using Glucose Algorithm Regulation“), bei der ebenfalls der Benefit einer intensivierten Insulintherapie (BZ 4,5 – 6,0 mmol/l) mit dem einer konventionellen Insulintherapie (BZ 7,8–10,0 mmol/l) verglichen wurde, zeigte eine erhöhte 90-Tages-Mortalität in der Gruppe mit intensiver Insulintherapie auf; wobei in dieser schwere hypoglykämische Ereignisse (BZ  $\leq 2,2$  mmol/l) gehäuft auftraten (6,8% IITG vs. 0,5% CTG,  $p < 0,001$ ) (Finfer et al., 2009). Die Studie um die Arbeitsgruppe Brunkhorst et al., bei der die IIT bei septischen Patienten zur Anwendung kam, wurde auf Grund gehäufte schwerer hypoglykämischer Ereignisse (BZ  $\leq 2,2$  mmol/l) in der IITG versus CTG (17,0% vs. 4,1%,  $p < 0,001$ ) vorzeitig abgebrochen (Brunkhorst et al., 2008). Und auch die Arbeitsgruppe um Van den Berghe räumte das Risiko der

Hypoglykämie und dessen mögliche negative Auswirkungen in einer späteren Erhebung im gemischten Patientenkollektiv ein (Van den Berghe et al., 2006).

Im Gegensatz dazu wurde in diversen anderen Versuchen ein erhöhtes Hypoglykämierisiko verneint. Die Blutzuckergrenzwerte bei der Studie von Azevedo et al. wurden für die intensivierete Insulintherapie auf 4,4 – 6,6 mmol/l festgelegt, wobei es keinen relevanten anteilmäßigen Unterschied der hypoglykämischen Episoden ( $BZ \leq 2,2$  mmol/l) in den beiden Therapiegruppen gab (6,4% IITG vs. 5,8% CTG,  $p = 1,0$ ) (Azevedo et al., 2007).

In dieser hier vorliegenden Arbeit war ebenfalls keine Diskrepanz in der Häufigkeit hypoglykämischer Stoffwechselereignisse ( $BZ \leq 3,0$  mmol/l) auszumachen. In der historischen Kontrollgruppe ( $BZ \leq 10,0$  mmol/l) ist im Vergleich zur IITG ( $BZ 4,4 - 6,1$  mmol/l) sogar ein hypoglykämisches Ereignis mehr aufgetreten (12,3% CTG vs. 10,8% IITG,  $p = n.s$ ). Sicherlich ist das Risiko, gefährliche Hypoglykämien zu provozieren, abhängig von der Strenge der Blutzuckereinstellung. In der vorliegenden Untersuchung wurde der Grenzwert der Hypoglykämie im Vergleich zu den eben genannten Studien mit  $\leq 3,0$  mmol/l höher gewählt, woraufhin per definitionem prozentual häufiger hypoglykämische Stoffwechselsituationen auftreten konnten als in Studien mit einem noch tieferen Grenzwert. Allerdings konnte das Ziel einer signifikanten Senkung des Blutzuckers in der Gruppe mit intensivierter Insulintherapie nicht zufriedenstellend erreicht werden. Dieser Sachverhalt könnte wiederum erklären, dass die Hypoglykämierate in der Gruppe mit intensivierter Insulintherapie moderat ausfiel. Es kann davon ausgegangen werden, dass eine moderate Senkung des Blutzuckers eine geringere Rate an Hypoglykämien provoziert (Kramer et al., 2012; Zafar et al., 2011).

## 4.6 ABHÄNGIGKEIT DES OUTCOMES

Der Zusammenhang des Outcomes mit der Höhe der Blutzuckerwerte bei kritisch kranken Patienten mit intensivtherapeutischer Überwachung wurde bereits vielfach untersucht (Salim et al., 2009; Jeremitsky et al., 2005; Van den Berghe et al., 2001). Der Einfluss der Hyperglykämie als negativer Prädiktor ist bekannt.

Dass hyperglykämische Stoffwechselsituationen mit insgesamt erhöhten Blutzuckerwerten sowie auch schwere hyperglykämische Ereignisse einen signifikant negativen Einfluss hinsichtlich Genesung des Patienten haben (Rovlias und Kotsou, 2000), wurde hier nochmals bestätigt. Das spiegelt sich ebenfalls im Vergleich der beiden Therapiegruppen wieder. Patienten mit intensivierter Insulintherapie zeigten insgesamt einen Trend hin zu einem besseren Outcome. In der Gruppe der konventionell therapierten Patienten war der Anteil schwerer hyperglykämischer Episoden um knapp 10% größer, was nach den gemachten Zusammenhängen für das schlechtere Outcome mitverantwortlich sein könnte. Diese Erkenntnisse sprechen ebenfalls dafür, dass ein enger Zusammenhang zwischen der

Höhe des Blutzuckers wie auch der Dauer der hyperglykämischen Stoffwechselslage mit dem Outcome bei schädelhirntraumatisierten Patienten besteht.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass das Outcome signifikant von diversen Initial- und Verlaufsparemtern abhängig ist. Je schlechter die Ausgangssituation der Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma war, desto schlechter war auch das Outcome. Das zeigte sich an Hand des initialen GCS, des initial bestimmten SAPS II sowie der Notwendigkeit einer initialen Kranio- oder Kraniektomie. Die Ausgangssituation kann retrospektiv nicht durch eine Blutzuckeranpassung verbessert werden. Hierbei konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass bei Patienten mit einem besseren initialen GCS, die negativen Auswirkungen eines erhöhten Blutzuckers auf das Outcome doppelt so stark waren, als bei Patienten mit einem schlechteren GCS. Dies könnte ein wichtiger Ansatzpunkt für künftige Therapieregime sein und sollte unbedingt in weiteren Erhebungen untersucht werden. Schädelhirnverletzte Patienten mit mittelschwerem Trauma profitieren möglicherweise verstärkt von einer sofortigen und dauerhaften Blutzuckernormalisierung mittels intensiver Insulintherapie. Natürlich muss berücksichtigt werden, dass ein niedriger GCS zu Beginn generell mit einem schlechteren Entlassungszustand einherging. Patienten mit gutem Outcome waren im Durchschnitt signifikant jünger ( $p < 0,024$ ).

Ein erhöhter intrakranieller Druck ( $p = 0,014$ ), das Vorliegen von Infektionen insgesamt ( $p < 0,001$ ), insbesondere Pneumonien ( $p = 0,001$ ), die verlängerte Dauer bis zur oralen Nahrungsaufnahme ( $p < 0,001$ ) und die verlängerte kontrollierte Beatmungsdauer ( $p < 0,001$ ) zeigten ebenfalls einen negativen Effekt auf das Outcome. Hierbei ist hervorzuheben, dass sich über den Verlauf erhöhte Blutzuckerwerte und somit große Blutzuckerflächen nachteilig auf die eben genannten Parameter auswirkten. Anzumerken ist, dass teilweise die Gruppe der verstorbenen Patienten (GOS 1) aus diesem Schema herausfiel, was vermutlich an der überwiegend kürzeren Erhebungsphase gelegen haben mag.

In einer alle relevant einflussnehmenden Initial- und Verlaufsparemtern eingeschlossenen Erhebung hatten der initiale SAPS II ( $p < 0,001$ ), die Notwendigkeit einer Initialoperation ( $p = 0,048$ ), die Höhe des Hirndrucks ( $p < 0,001$ ) und schwere hyperglykämische Stoffwechselsituationen ( $p = 0,046$ ) den Haupteinfluss auf das Outcome bei schädelhirntraumatisierten Patienten ( $p < 0,001$ ). Hier zeigt sich noch einmal zusammenfassend, dass durch eine möglichst normoglykämische Stoffwechselsituation über eine günstige Beeinflussung der Verlaufsparemtern das Outcome verbessert werden könnte.

#### 4.7 ABHÄNGIGKEIT DES HIRNDRUCKES

Die Dauer der parenteralen und Sondenernährung und die Dauer der kontrollierten Beatmung stehen maßgeblich in Zusammenhang mit der Höhe der Hirndruckfläche (AUC-ICP). Je länger eine kontrollierte Ventilation ( $p < 0,001$ ) und eine nichtorale Ernährung notwendig waren ( $p = 0,008$ ), desto größer war die Fläche der Hirndrücke. Hierbei bleibt jedoch die Frage offen, ob Aufgrund des hohen intrakraniellen Druckes, als Indikator der Erkrankungsschwere, die längeren Beatmungszeiten und nichtoralen Ernährungsformen bedingt waren oder ob sich dieser Zusammenhang andersherum verhielt. Es kann jedoch daraus geschlossen werden, dass vor allem diese beiden Variablen negative Effekte auf den Verlauf des intrakraniellen Drucks ausüben und somit wichtiger Therapiebestandteil bei SHT-Patienten sein sollten. Anzumerken bleibt, dass sich die verschiedenen Formen der Beatmung unterschiedlich auf den intrakraniellen Druck auswirken. Die früher häufig angewandte Therapie der aggressiven Hyperventilation (arterieller  $\text{paCO}_2 < 25 \text{ mmHg}$ ) wurde heute weitestgehend verlassen. Sie wird von der Brain Trauma Foundation 2007 in den Guidelines zum Management bei Schädel-Hirn-Trauma erst 24 Stunden nach Ereignis und dann nur zur kurzfristigen Hirndrucksenkung in Hirndruckkrisen in Betracht gezogen (Bratton et al., 2007). Weiterhin bewirkt eine Überdruckbeatmung die Verminderung des venösen Abflusses des Gehirns, was zur Steigerung des intrakraniellen Druckes führt. Daher sollte der PEEP bei der maschinellen Beatmung bei SHT-Patienten möglichst gering gewählt werden, wobei ein PEEP von 5 – 8 mmHg meist keinen nachteiligen Einfluss auf den intrakraniellen Druck hat (Larsen und Ziegenfuß, 2009).

Hervorzuheben bleibt ferner, dass Patienten mit einem Infektionsereignis signifikant höhere Hirndruckflächenwerte aufwiesen ( $p < 0,001$ ).

Es bestand ebenfalls ein linearer Zusammenhang zwischen dem Blutzucker Verlauf und der Höhe des Hirndruckes (RW 20 mmHg:  $r = 0,307$ ,  $p = 0,006$ ). Dieses Thema wurde bereits diskutiert.

#### 4.8 ZUSAMMENFASSUNG

Ziel dieser Arbeit war die Evaluierung der Auswirkungen hyperglykämischer Stoffwechselsituationen und des möglichen Benefit einer strikten Blutzuckereinstellung durch intensivisierte Insulintherapie bei Patienten mit isoliertem, mittelschwerem und schwerem Schädel-Hirn-Trauma.

Hierbei kommt zur Abbildung der Blutzucker- und Hirndruckwerte die Methode der Integration zum Einsatz (Darstellung als Area under the Curve – AUC). Somit wird ein Abbild von Höhe und Dauer hyperglykämischer Stoffwechselsituationen und Hirndruckerhöhungen geschaffen, was eine präzisere Darstellung im Vergleich zu bisherigen Studien ermöglicht und dem Maß der Schädigung besser entspricht.

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass der Verlauf des Blutzuckers mit dem klinischen Verlauf und dem Outcome der Patienten korreliert und entsprechend Einfluss nimmt. Hyperglykämie scheint nicht nur Folge im Sinne einer Stresshyperglykämie zu sein sondern auch Ursache für sekundäre Schäden nach mittelschwerem bis schwerem Schädel-Hirn-Trauma. Vor allem die Rate infektiöser Ereignisse war bei hyperglykämischen Stoffwechselsituationen größer. Zudem musste bei diesen Patienten ein längeres Hirndruckmonitoring durchgeführt werden und es waren häufiger entlastende Dekompressionskraniektomien nötig. Die Beatmungsdauer, die Dauer bis zur oralen Nahrungsaufnahme und die Liegedauer auf ITS verlängerten sich mit steigenden Blutglukoseflächen. Interessant ist die Erkenntnis, dass der intrakranielle Druck positiv auf Senkung des Blutzuckers zu reagieren schien, was eine Option für weitere Therapieansätze bei schädelhirntraumatisierten Patienten darstellen kann und somit ins Betrachterfeld rücken könnte. Zur Verifizierung dieser Aussage sind sicherlich weitere Studien mit größeren Fallzahlen notwendig. Sollte sich diese Theorie bestätigen, ermöglicht das einen immensen Fortschritt in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas. Die persistierende Blutzuckererhöhung gilt als unabhängiger negativer Prädiktor für Mortalität nach Schädel-Hirn-Trauma. Patienten mit besserem Outcome hatten signifikant niedrigere Blutzuckerspiegel im Verlauf, wobei Patienten, mit initial besserem GCS doppelt so stark durch den Blutzucker negativ beeinflusst wurden und möglicherweise ebenso wie Nicht-Diabetiker besonders von einer intensivierten Insulintherapie profitieren können.

Schädelhirntraumatisierte Patienten profitierten laut der Ergebnisse von einer intensivierten Insulintherapie ohne erhöhtes Risiko für lebensbedrohliche Hypoglykämien. Im Vergleich wiesen Patienten im Rahmen der intensivierten Insulintherapie einen Trend zu einem besseren Outcome auf. In diesem Zusammenhang muss festgestellt werden, dass es nicht gelang, den Blutzuckerspiegel entsprechend der initiierten Therapierichtlinie in der Gruppe mit intensivierter Insulintherapie statistisch signifikant zu senken. Es zeigte sich jedoch ein deutlicher Trend, der sich mit statistisch signifikant geringeren Blutzuckerflächen für höhere Referenzwerte in der IITG untermauern ließ. Die Infektionsrate war in der Gruppe mit intensivierter Insulintherapie, trotz mangelnder Blutzuckereinstellung, signifikant geringer. Studienteilnehmer mit konventioneller Insulintherapie waren signifikant länger von einer parenteralen oder Sondenernährung abhängig, um eine adäquate Nährstoffversorgung zu gewährleisten. Die IIT senkte den Hirndruck sowie die Rate risikobehafteter Dekompressionskraniektomien, wenn auch nicht statistisch signifikant. Eine Divergenz bezüglich der häufig gefürchteten hypoglykämischen Ereignisse bestand zwischen den Therapiegruppen nicht.

Die Senkung des Blutzuckers in einen moderaten, therapeutischen Mittelbereich sollte daher das Mindestziel einer adäquaten und zuverlässigen Therapie bei SHT-Patienten sein. Somit können

negative Effekte, die ein erhöhter Blutzuckerspiegel nach sich zieht, reduziert werden. Ein Konsens über den optimal therapeutischen Blutzuckerzielbereich ist bisher noch nicht gefunden.

Unklar bleibt, welche Methoden sich zur Blutzuckermessung, -management und -einstellung als optimal erweisen. Es sollten Kosten, Laboraufwand und Patientenkomfort berücksichtigt werden und vor allem einheitliche Verfahren zur Realisierung der Therapie zum Einsatz kommen.

## **5 ZUSAMMENFASSUNG**

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

Der Einfluss des Blutglukosespiegels auf den frühen intensivmedizinischen Verlauf und der Benefit einer intensivierten Insulintherapie bei Patienten mit mittelschwerem und schwerem Schädel-Hirn-Trauma.

eingereicht von: Martina Bötel

angefertigt an: Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie der Universität Leipzig

betreut von:

Prof. Dr. J. Meixensberger, Universität Leipzig, Direktor der Klinik für Neurochirurgie

Priv.-Doz. Dr. med. habil. Ch. Renner, Städtisches Klinikum Dessau, Klinik für Neurochirurgie

Juni 2016

Seit Veröffentlichung der Studien von G. Van den Berghe et al. im Jahre 2001 galt es die strikte Blutzuckereinstellung in normoglykämische Bereiche bei Schwerverletzten anzustreben. Die intensivierte Insulintherapie wurde daraufhin von verschiedensten Fachgesellschaften in Leitlinien und Therapieregimen integriert, so auch auf der neurochirurgischen ITS der Universitätsklinik Leipzig. Kurze Zeit später erschienen große multizentrische Studien, die den Benefit der intensivierten Insulintherapie in Frage stellten und sogar von einer signifikant höheren Letalität bei strikt normoglykäm eingestellten Patienten berichteten.

Daher wird in dieser Studie die zwiespältige aktuelle Datenlage zum Anlass genommen, die Beziehungen zwischen Blutzuckereinstellung und ITS-Regime sowie die Auswirkungen hyperglykämischer Stoffwechselsituationen und mögliche Bedeutung des Blutglukosespiegels respektive der intensivierten Insulintherapie speziell für Patienten mit isoliertem mittelschwerem und schwerem Schädel-Hirn-Trauma zu evaluieren.

Mit Hilfe der Integration wird erstmalig ein Verfahren zur Blutglukosedarstellung verwendet, dass durch die Flächenberechnung (Area under the Curve (AUC-BG)) ein Abbild von Höhe und Dauer der Hyperglykämie schafft.

Es konnte gezeigt werden, dass die Blutzuckereinstellung mit dem klinischen Verlauf, krankheitsspezifischen Therapiekonzepten, Komplikationen und dem Outcome der Patienten korreliert und positiv Einfluss nimmt. Von besonderem Interesse war die Auswirkung auf den Hirndruck und die Notwendigkeit von Dekompressionskraniektomien, als auch auf Infektionsereignisse, die kontrollierte Beatmung, Ernährungsform und das Outcome.

Nach Einführung der intensivierten Insulintherapie wurde ein Vergleich mit konventionell therapierten Patienten herbeigeführt. Es wurden vergleichende Analysen zwischen der retrospektiven ( $n = 65$ , konventionelle Insulintherapie, Blutzucker  $< 10,0$  mmol/l [ $< 180$  mg/dl]) und prospektiven Gruppe ( $n = 65$ , intensivierte Insulintherapie, Blutzucker  $4,4 - 6,1$  mmol/l [ $80 - 110$  mg/dl]) bezüglich Blutzuckerfläche, Intensivverlauf und Outcome durchgeführt. Nach 1:1-Matching hinsichtlich Alter und Geschlechterzugehörigkeit waren die beiden Therapiegruppen homogen und es zeigten sich keine Unterschiede bezüglich der Aufnahmecharakteristik. Schädelhirntraumatisierte Patienten profitierten von einer intensivierten Insulintherapie im Vergleich zur Kontrollgruppe, auch wenn es nicht gelang, den Blutzuckerspiegel entsprechend der initiierten Therapierichtlinie signifikant hin zur Normoglykämie zu senken. Die positiven Effekte zeigten sich deutlich in Bezug auf die Infektionsrate und Ernährungsform. Die intensivierte Insulintherapie senkte den Hirndruck und die Rate risikobehafteter Dekompressionskraniektomien mit einem deutlicheren Trend zu besseren Outcomemesswerten. Vor allem Patienten mit einem besseren initialem GCS und Nicht-Diabetiker scheinen von einer guten Blutzuckereinstellung zu profitieren. Hypoglykämien (Blutzucker  $\leq 3$  mmol/l) traten entgegen der Vermutung dabei nicht gehäuft auf und stellten somit kein Gegenargument einer derartigen Therapie dar.

Die Senkung des Blutzuckers in einen moderaten, therapeutischen Bereich sollte das Mindestziel in der Gesamttherapie von Patienten mit einem mittelschweren und schweren Schädel-Hirn-Trauma sein, wobei ein Konsens über den optimal therapeutischen Blutzuckerzielbereich bisher noch nicht gefunden wurde und somit weitere Untersuchungen gerechtfertigt sind.



## LITERATURVERZEICHNIS

- AARABI, B., HESDORFFER, D. C., AHN, E. S., ARESCO, C., SCALEA, T. M. & EISENBERG, H. M. (2006) Outcome following decompressive craniectomy for malignant swelling due to severe head injury. *J Neurosurg*, 104, 469-79.
- AGHA, A., BEIN, T., FROHLICH, D., HOFER, S., KRENZ, D. & JAUCH, K. W. (2002) ["Simplified Acute Physiology Score" (SAPS II) in the assessment of severity of illness in surgical intensive care patients]. *Chirurg*, 73, 439-42.
- ALDAWOOD, A. S., TAMIM, H. M., ALSULTAN, M. A., RISHU, A. H. & ARABI, Y. M. (2010) Intensive insulin therapy versus conventional insulin therapy for critically ill trauma patients admitted to ICU. *Middle East J Anesthesiol*, 20, 659-66.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (2008). Standards of medical care in diabetes--2008. *Diabetes Care*, 31, 12-54.
- ANDREWS, R. C. & WALKER, B. R. (1999) Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets.
- ARABI, Y. M., DABBAGH, O. C., TAMIM, H. M., AL-SHIMEMERI, A. A., MEMISH, Z. A., HADDAD, S. H., SYED, S. J., GIRIDHAR, H. R., RISHU, A. H., AL-DAKER, M. O., KAHOU, S. H., BRITTS, R. J. & SAKKIJA, M. H. (2008) Intensive versus conventional insulin therapy: a randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. *Crit Care Med*, 36, 3190-7.
- ARBEITSGEMEINSCHAFT DER WISSENSCHAFTLICHEN MEDIZINISCHEN FACHGESELLSCHAFTEN. S2e-Leitlinie: Schädel-Hirn-Trauma im Erwachsenenalter. (02.12.2015). URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/008-0011\\_S2e\\_Schaedelhirntrauma\\_SHT\\_Erwachsene\\_2015-12.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/008-0011_S2e_Schaedelhirntrauma_SHT_Erwachsene_2015-12.pdf).
- AZEVEDO, J. R., LIMA, E. R., COSSETTI, R. J. & AZEVEDO, R. P. (2007) Intensive insulin therapy versus conventional glycemic control in patients with acute neurological injury: a prospective controlled trial. *Arq Neuropsiquiatr*, 65, 733-8.
- BAETHMANN, A., ERISKAT, J., STOFFEL, M., CHAPUIS, D., WIRTH, A. & PLESNILA, N. (1998) Special aspects of severe head injury: recent developments. *Curr Opin Anaesthesiol*, 11, 193-200.
- BILOTTA, F., CARAMIA, R., CERNAK, I., PAOLONI, F. P., DORONZIO, A., CUZZONE, V., SANTORO, A. & ROSA, G. (2008) Intensive insulin therapy after severe traumatic brain injury: a randomized clinical trial. *Neurocrit Care*, 9, 159-66.
- BLACK, C. T., HENNESSEY, P. J. & ANDRASSY, R. J. (1990) Short-term hyperglycemia depresses immunity through nonenzymatic glycosylation of circulating immunoglobulin. *J Trauma*, 30, 830-2; discussion 832-3.
- BOCHICCHIO, G. V., SUNG, J., JOSHI, M., BOCHICCHIO, K., JOHNSON, S. B., MEYER, W. & SCALEA, T. M. (2005) Persistent hyperglycemia is predictive of outcome in critically ill trauma patients. *J Trauma*, 58, 921-4.
- BOYLE, P. J. (1997) Alteration in brain glucose metabolism induced by hypoglycaemia in man. *Diabetologia*, 40 Suppl 2, S69-74.
- BOYLE, P. J., NAGY, R. J., O'CONNOR, A. M., KEMPERS, S. F., YEO, R. A. & QUALLS, C. (1994) Adaptation in brain glucose uptake following recurrent hypoglycemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 91, 9352-6.
- BRAIN TRAUMA FOUNDATION: Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury 3<sup>rd</sup> Edition. Stand: 2007: [http://www.braintrauma.org/uploads/06/06/Guidelines\\_Management\\_2007w\\_bookmarks\\_2.pdf](http://www.braintrauma.org/uploads/06/06/Guidelines_Management_2007w_bookmarks_2.pdf), B. T. F.-. (abgerufen am 13. April 2016)
- BRATTON, S. L., CHESTNUT, R. M., GHAJAR, J., MCCONNELL HAMMOND, F. F., HARRIS, O. A., HARTL, R., MANLEY, G. T., NEMECEK, A., NEWELL, D. W., ROSENTHAL, G., SCHOUTEN, J., SHUTTER, L., TIMMONS, S. D., ULLMAN, J. S., VIDETTA, W., WILBERGER, J. E. & WRIGHT, D. W. (2007) Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. XIV. Hyperventilation. *J Neurotrauma*, 24 Suppl 1, S87-90.

- BROWN, A. M. & RANSOM, B. R. (2007) Astrocyte glycogen and brain energy metabolism. *Glia*, 55, 1263-71.
- BRUNKHORST, F. M., ENGEL, C., BLOOS, F., MEIER-HELLMANN, A., RAGALLER, M., WEILER, N., MOERER, O., GRUENDLING, M., OPPERT, M., GROND, S., OLTHOFF, D., JASCHINSKI, U., JOHN, S., ROSSAINT, R., WELTE, T., SCHAEFER, M., KERN, P., KUHN, E., KIEHNTOFF, M., HARTOG, C., NATANSON, C., LOEFFLER, M. & REINHART, K. (2008) Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*, 358, 125-39.
- CAPES, S. E., HUNT, D., MALMBERG, K., PATHAK, P. & GERSTEIN, H. C. (2001) Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke*, 32, 2426-32.
- CHESNUT, R. M., MARSHALL, S. B., PIEK, J., BLUNT, B. A., KLAUBER, M. R. & MARSHALL, L. F. (1993) Early and late systemic hypotension as a frequent and fundamental source of cerebral ischemia following severe brain injury in the Traumatic Coma Data Bank. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*, 59, 121-5.
- CRYER, P. E., AXELROD, L., GROSSMAN, A. B., HELLER, S. R., MONTORI, V. M., SEAQUIST, E. R. & SERVICE, F. J. (2009) Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 94, 709-28.
- CZOSNYKA, M., BALESTRERI, M., STEINER, L., SMIELEWSKI, P., HUTCHINSON, P. J., MATTA, B. & PICKARD, J. D. (2005) Age, intracranial pressure, autoregulation, and outcome after brain trauma. *J Neurosurg*, 102, 450-4.
- DE BLOCK, C., MANUEL, Y. K. B., VAN GAAL, L. & ROGIERS, P. (2006) Intensive insulin therapy in the intensive care unit: assessment by continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*, 29, 1750-6.
- DUNGAN, K. M., BRAITHWAITE, S. S. & PREISER, J. C. (2009) Stress hyperglycaemia. *Lancet*, 373, 1798-807.
- FARIN, A., DEUTSCH, R., BIEGON, A. & MARSHALL, L. F. (2003) Sex-related differences in patients with severe head injury: greater susceptibility to brain swelling in female patients 50 years of age and younger. *J Neurosurg*, 98, 32-6.
- FINFER, S., CHITTOCK, D. R., SU, S. Y., BLAIR, D., FOSTER, D., DHINGRA, V., BELLOMO, R., COOK, D., DODEK, P., HENDERSON, W. R., HEBERT, P. C., HERITIER, S., HEYLAND, D. K., MCARTHUR, C., MCDONALD, E., MITCHELL, I., MYBURGH, J. A., NORTON, R., POTTER, J., ROBINSON, B. G. & RONCO, J. J. (2009) Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*, 360, 1283-97.
- FRIER, B. & FISHER, M. (2007) *Hypoglycaemia in Clinical Diabetes*, Wiley.
- FRIER, B. M. (2009) Defining hypoglycaemia: what level has clinical relevance? *Diabetologia*, 52, 31-4.
- GORNIK, I., VUJAKLIJA-BRAJKOVIC, A., RENAR, I. P. & GASPAROVIC, V. (2010) A prospective observational study of the relationship of critical illness associated hyperglycaemia in medical ICU patients and subsequent development of type 2 diabetes. *Crit Care*, 14, R130.
- GREEN, D. M., O'PHELAN, K. H., BASSIN, S. L., CHANG, C. W., STERN, T. S. & ASAI, S. M. (2010) Intensive versus conventional insulin therapy in critically ill neurologic patients. *Neurocrit Care*, 13, 299-306.
- GREY, N. J. & PERDRIZET, G. A. (2004) Reduction of nosocomial infections in the surgical intensive-care unit by strict glycemic control. *Endocr Pract*, 10 Suppl 2, 46-52.
- GUPTA, A. K., ZYGUN, D. A., JOHNSTON, A. J., STEINER, L. A., AL-RAWI, P. G., CHATFIELD, D., SHEPHERD, E., KIRKPATRICK, P. J., HUTCHINSON, P. J. & MENON, D. K. (2004) Extracellular Brain pH and Outcome following Severe Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*, 21, 678-84.

- HANSEN, T. K., THIEL, S., WOUTERS, P. J., CHRISTIANSEN, J. S. & VAN DEN BERGHE, G. (2003) Intensive insulin therapy exerts antiinflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels. *J Clin Endocrinol Metab*, 88, 1082-8.
- HERMANIDES, J., COHN, D. M., DEVRIES, J. H., KAMPHUISEN, P. W., HUIJGEN, R., MEIJERS, J. C., HOEKSTRA, J. B. & BULLER, H. R. (2009) Venous thrombosis is associated with hyperglycemia at diagnosis: a case-control study. *J Thromb Haemost*, 7, 945-9.
- HEROLD, G. (2010) *Innere Medizin*, Köln, Dr. med. Gerd Herold.
- INZUCCHI, S. E. & SIEGEL, M. D. (2009) Glucose control in the ICU--how tight is too tight? *N Engl J Med*, 360, 1346-9.
- JENNETT, B. & BOND, M. (1975) Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*, 1, 480-4.
- JEREMITSKY, E., OMERT, L. A., DUNHAM, C. M., WILBERGER, J. & RODRIGUEZ, A. (2005) The impact of hyperglycemia on patients with severe brain injury. *J Trauma*, 58, 47-50.
- JESCHKE, M. G., KLEIN, D. & HERNDON, D. N. (2004) Insulin treatment improves the systemic inflammatory reaction to severe trauma. *Ann Surg*, 239, 553-60.
- KAROW, T. & LANG-ROTH, R. (2007) *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden.*, Selbstverlag Thomas Karow.
- KRAMER, A. H., ROBERTS, D. J. & ZYGUN, D. A. (2012) Optimal glycemic control in neurocritical care patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*, 16, R203.
- LAIRD, A. M., MILLER, P. R., KILGO, P. D., MEREDITH, J. W. & CHANG, M. C. (2004) Relationship of early hyperglycemia to mortality in trauma patients. *J Trauma*, 56, 1058-62.
- LANG, E. W., LAGOPOULOS, J., GRIFFITH, J., YIP, K., YAM, A., MUDALIAR, Y., MEHDORN, H. M. & DORSCH, N. W. (2003) Cerebral vasomotor reactivity testing in head injury: the link between pressure and flow. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74, 1053-9.
- LANGOUCHE, L., VANHOREBEEK, I., VLASSELAERS, D., VANDER PERRE, S., WOUTERS, P. J., SKOGSTRAND, K., HANSEN, T. K. & VAN DEN BERGHE, G. (2005) Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. *J Clin Invest*, 115, 2277-86.
- LARSEN, R. & ZIEGENFUß, T. (2009) *Beatmung - Grundlagen und Praxis*, Springer Medizin Verlag.
- LAZZERI, C., TARQUINI, R., GIUNTA, F. & GENSINI, G. F. (2009) Glucose dysmetabolism and prognosis in critical illness. *Intern Emerg Med*, 4, 147-56.
- LE GALL, J. R., LOIRAT, P., ALPEROVITCH, A., GLASER, P., GRANTHIL, C., MATHIEU, D., MERCIER, P., THOMAS, R. & VILLERS, D. (1984). "A simplified acute physiology score for ICU patients." *Crit Care Med* 12(11): 975-7.
- LE GALL, J. R., LEMESHOW, S. & SAULNIER, F. (1993) A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *Jama*, 270, 2957-63.
- MASON, G. F., PETERSEN, K. F., LEBON, V., ROTHMAN, D. L. & SHULMAN, G. I. (2006) Increased brain monocarboxylic acid transport and utilization in type 1 diabetes. *Diabetes*, 55, 929-34.
- MCCLAIN, C., COHEN, D., PHILLIPS, R., OTT, L. & YOUNG, B. (1991) Increased plasma and ventricular fluid interleukin-6 levels in patients with head injury. *J Lab Clin Med*, 118, 225-31.
- MCCOWEN, K. C., MALHOTRA, A. & BISTRAN, B. R. (2001) Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin*, 17, 107-24.
- MCINTOSH, T. K., SMITH, D. H., MEANEY, D. F., KOTAPKA, M. J., GENNARELLI, T. A. & GRAHAM, D. I. (1996) Neuropathological sequelae of traumatic brain injury: relationship to neurochemical and biomechanical mechanisms. *Lab Invest*, 74, 315-42.
- MECHANICK, J. I. (2006) Metabolic mechanisms of stress hyperglycemia. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 30, 157-63.
- MEYNAAR, I. A., DAWSON, L., TANGKAU, P. L., SALM, E. F. & RIJKS, L. (2007) Introduction and evaluation of a computerised insulin protocol. *Intensive Care Med*, 33, 591-6.

- NARAYAN, R. K., GREENBERG, R. P., MILLER, J. D., ENAS, G. G., CHOI, S. C., KISHORE, P. R., SELHORST, J. B., LUTZ, H. A., 3RD & BECKER, D. P. (1981) Improved confidence of outcome prediction in severe head injury. A comparative analysis of the clinical examination, multimodality evoked potentials, CT scanning, and intracranial pressure. *J Neurosurg*, 54, 751-62.
- NIELSON, C. P. & HINDSON, D. A. (1989) Inhibition of polymorphonuclear leukocyte respiratory burst by elevated glucose concentrations in vitro. *Diabetes*, 38, 1031-5.
- OTTO, N. M., SCHINDLER, R., LUN, A., BOENISCH, O., FREI, U. & OPPERT, M. (2008) Hyperosmotic stress enhances cytokine production and decreases phagocytosis in vitro. *Crit Care*, 12, R107.
- PAN, J. W., ROTHMAN, T. L., BEHAR, K. L., STEIN, D. T. & HETHERINGTON, H. P. (2000) Human brain beta-hydroxybutyrate and lactate increase in fasting-induced ketosis. *J Cereb Blood Flow Metab*, 20, 1502-7.
- PARK, S. K., CHUN, H. J., KIM, D. W., IM, T. H., HONG, H. J. & YI, H. J. (2009) Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and Simplified Acute Physiology Score II in predicting hospital mortality of neurosurgical intensive care unit patients. *J Korean Med Sci*, 24, 420-6.
- PENTELENYI, T. & KAMMERER, L. (1984) Alterations of the serum cortisol and blood glucose in brain-injured patients. *Injury*, 15, 397-402.
- PERNER, A., NIELSEN, S. E. & RASK-MADSEN, J. (2003) High glucose impairs superoxide production from isolated blood neutrophils. *Intensive Care Med*, 29, 642-5.
- PRAKASH, A. & MATTA, B. F. (2008) Hyperglycaemia and neurological injury. *Curr Opin Anaesthesiol*, 21, 565-9.
- PRANGE, H. & BITSCH, A. (2004) *Neurologische Intensivmedizin*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- PREISER, J. C., DEVOS, P., RUIZ-SANTANA, S., MELOT, C., ANNANE, D., GROENEVELD, J., IAPICHINO, G., LEVERVE, X., NITENBERG, G., SINGER, P., WERNERMAN, J., JOANNIDIS, M., STECHER, A. & CHIOLERO, R. (2009) A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med*, 35, 1738-48.
- RANKIN, J. (1957) Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. III. Diagnosis and treatment. *Scott Med J*, 2, 254-68.
- RASSIAS, A. J., MARRIN, C. A., ARRUDA, J., WHALEN, P. K., BEACH, M. & YEAGER, M. P. (1999) Insulin infusion improves neutrophil function in diabetic cardiac surgery patients. *Anesth Analg*, 88, 1011-6.
- RENNER, C. & MEIXENSBERGER, J. (2007) Schädel-Hirn-Trauma. *Notfallmedizin up2date*.
- RENNER, C. & MEIXENSBERGER, J. (2009) Fortschritte bei der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas. *Intensiv- und Notfallbehandlung*, Jahrgang 34, Nr. 1/2009, 17 - 25.
- RICKELS, E. (2009) [Diagnosis and treatment of traumatic brain injury]. *Chirurg*, 80, 153-62; quiz 163.
- RIEDE, U.-N. (2004) *Allgemeine und spezielle Pathologie*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- ROSNER, M. J., NEWSOME, H. H. & BECKER, D. P. (1984) Mechanical brain injury: the sympathoadrenal response. *J Neurosurg*, 61, 76-86.
- ROVLIAS, A. & KOTSOU, S. (2000) The influence of hyperglycemia on neurological outcome in patients with severe head injury. *Neurosurgery*, 46, 335-42; discussion 342-3.
- SADHU, A. R., ANG, A. C., INGRAM-DRAKE, L. A., MARTINEZ, D. S., HSUEH, W. A. & ETTNER, S. L. (2008) Economic benefits of intensive insulin therapy in critically ill patients: the targeted insulin therapy to improve hospital outcomes (TRIUMPH) project. *Diabetes Care*, 31, 1556-61.
- SALIM, A., HADJIZACHARIA, P., DUBOSE, J., BROWN, C., INABA, K., CHAN, L. S. & MARGULIES, D. (2009) Persistent hyperglycemia in severe traumatic brain injury: an independent predictor of outcome. *Am Surg*, 75, 25-9.
- SARRAFZADEH, A. S., SAKOWITZ, O. W., CALLSEN, T. A., LANKSCH, W. R. & UNTERBERG, A. W. (2000) Bedside microdialysis for early detection of cerebral hypoxia in traumatic brain injury. *Neurosurg Focus*, 9, e2.

- SATO, M., NAKANO, M., ASARI, J. & WATANABE, K. (2006) Admission blood glucose levels and early change of neurological grade in poor-grade patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*, 148, 623-6; discussion 626.
- SCOGNAMIGLIO, R., NEGUT, C., DE KREUTZENBERG, S. V., TIENGO, A. & AVOGARO, A. (2006) Effects of different insulin regimes on postprandial myocardial perfusion defects in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 29, 95-100.
- STATISTISCHES BUNDESAMT, Z. B. D. B. (2015). Krankenhausstatistik - Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern mit der Diagnose S06, <http://www.destatis.de>.
- SUNG, J., BOCHICCHIO, G. V., JOSHI, M., BOCHICCHIO, K., TRACY, K. & SCALEA, T. M. (2005) Admission hyperglycemia is predictive of outcome in critically ill trauma patients. *J Trauma*, 59, 80-3.
- SWINNEN, S. G., MULLINS, P., MILLER, M., HOEKSTRA, J. B. & HOLLEMAN, F. (2009) Changing the glucose cut-off values that define hypoglycaemia has a major effect on reported frequencies of hypoglycaemia. *Diabetologia*, 52, 38-41.
- TABERNERO, A., MEDINA, J. M. & GIAUME, C. (2006) Glucose metabolism and proliferation in glia: role of astrocytic gap junctions. *J Neurochem*, 99, 1049-61.
- TAYLOR, B. E., SCHALLOM, M. E., SONA, C. S., BUCHMAN, T. G., BOYLE, W. A., MAZUSKI, J. E., SCHUERER, D. E., THOMAS, J. M., KAISER, C., HUEY, W. Y., WARD, M. R., ZACK, J. E. & COOPERSMITH, C. M. (2006) Efficacy and safety of an insulin infusion protocol in a surgical ICU. *J Am Coll Surg*, 202, 1-9.
- TEASDALE, G. & JENNETT, B. (1974) Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*, 2, 81-4.
- THOMAS, M., SHERWIN, R. S., MURPHY, J. & KERR, D. (1997) Importance of cerebral blood flow to the recognition of and physiological responses to hypoglycemia. *Diabetes*, 46, 829-33.
- TURINA, M., FRY, D. E. & POLK, H. C., JR. (2005) Acute hyperglycemia and the innate immune system: clinical, cellular, and molecular aspects. *Crit Care Med*, 33, 1624-33.
- VAN DEN BERGHE, G., SCHETZ, M., VLASSELAERS, D., HERMANS, G., WILMER, A., BOUILLON, R. & MESOTTEN, D. (2009) Clinical review: Intensive insulin therapy in critically ill patients: NICE-SUGAR or Leuven blood glucose target? *J Clin Endocrinol Metab*, 94, 3163-70.
- VAN DEN BERGHE, G., SCHOONHEYDT, K., BECX, P., BRUYNINCKX, F. & WOUTERS, P. J. (2005) Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology*, 64, 1348-53.
- VAN DEN BERGHE, G., WILMER, A., MILANTS, I., WOUTERS, P. J., BOUCKAERT, B., BRUYNINCKX, F., BOUILLON, R. & SCHETZ, M. (2006) Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: benefit versus harm. *Diabetes*, 55, 3151-9.
- VAN DEN BERGHE, G., WOUTERS, P., WEEKERS, F., VERWAEST, C., BRUYNINCKX, F., SCHETZ, M., VLASSELAERS, D., FERDINANDE, P., LAUWERS, P. & BOUILLON, R. (2001) Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*, 345, 1359-67.
- VANHOREBEEK, I., DE VOS, R., MESOTTEN, D., WOUTERS, P. J., DE WOLF-PEETERS, C. & VAN DEN BERGHE, G. (2005) Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients. *Lancet*, 365, 53-9.
- VANHOREBEEK, I., ELLGER, B., DE VOS, R., BOUSSEMAERE, M., DEBAVEYE, Y., PERRE, S. V., RABBANI, N., THORNALLEY, P. J. & VAN DEN BERGHE, G. (2009) Tissue-specific glucose toxicity induces mitochondrial damage in a burn injury model of critical illness. *Crit Care Med*, 37, 1355-64.
- VOGELZANG, M., NIJBOER, J. M., VAN DER HORST, I. C., ZIJLSTRA, F., TEN DUIS, H. J. & NIJSTEN, M. W. (2006) Hyperglycemia has a stronger relation with outcome in trauma patients than in other critically ill patients. *J Trauma*, 60, 873-7; discussion 878-9.
- WATT, M. J., HOWLETT, K. F., FEBBRAIO, M. A., SPIRIET, L. L. & HARGREAVES, M. (2001) Adrenaline increases skeletal muscle glycogenolysis, pyruvate dehydrogenase activation and carbohydrate oxidation during moderate exercise in humans. *J Physiol*, 534, 269-78.
- WERNER, C. & ENGELHARD, K. (2007) Pathophysiology of traumatic brain injury. *Br J Anaesth*, 99, 4-9.

- WIENER, R. S., WIENER, D. C. & LARSON, R. J. (2008) Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *Jama*, 300, 933-44.
- WORKGROUP ON HYPOGLYCEMIA, A. D. A. (2005) Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care*, 28, 1245-9.
- YANG, M., GUO, Q., ZHANG, X., SUN, S., WANG, Y., ZHAO, L., HU, E. & LI, C. (2009) Intensive insulin therapy on infection rate, days in NICU, in-hospital mortality and neurological outcome in severe traumatic brain injury patients: a randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud*, 46, 753-8.
- YOUNG, B., OTT, L., DEMPSEY, R., HAACK, D. & TIBBS, P. (1989) Relationship between admission hyperglycemia and neurologic outcome of severely brain-injured patients. *Ann Surg*, 210, 466-72; discussion 472-3.
- ZAFAR, S. N., IQBAL, A., FAREZ, M. F., KAMATKAR, S. & DE MOYA, M. A. (2011) Intensive insulin therapy in brain injury: a meta-analysis. *J Neurotrauma*, 28, 1307-17.
- ZYGUN, D. A., STEINER, L. A., JOHNSTON, A. J., HUTCHINSON, P. J., AL-RAWI, P. G., CHATFIELD, D., KIRKPATRICK, P. J., MENON, D. K. & GUPTA, A. K. (2004) Hyperglycemia and brain tissue pH after traumatic brain injury. *Neurosurgery*, 55, 877-81; discussion 882.

## **ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

Abbildung 1:	Autoregulationsbedingter Circulus vitiosus der intrakraniellen Drucksteigerung .....	5
Abbildung 2:	Autoregulationsmodell nach Lang .....	5
Abbildung 3:	Gestörte Autoregulation .....	6
Abbildung 4:	Modell der AUC-BG (Area under the Curve des Blutzuckers) .....	16
Abbildung 5:	Modell der AUC-ICP (Area under the Curve des Hirndruckes) .....	17
Abbildung 6:	Flussdiagramm zur Vorgehensweise der statistischen Auswertung der Daten .....	20
Abbildung 7:	Glasgow Outcome Scale des gematchten Patientenkollektivs. ....	25
Abbildung 8:	Modified Rankin Scale des gematchten Patientenkollektivs.....	25
Abbildung 9:	Histogramm für die Blutzuckerfläche mit dem RW 4 mmol/l mit Normalverteilungskurve .....	32
Abbildung 10:	Histogramm für die Blutzuckerfläche mit dem RW 4 mmol/l mit Normalverteilungskurve nach Wurzeltransformation .....	32
Abbildung 11:	Zusammenhang zwischen der Dauer der kontrollierten Beatmung und der Größe der Blutzuckerfläche mit dem Referenzwert von 4 mmol/l (AUC-BG) adjustiert nach dem initialen GCS	35
Abbildung 12:	Zusammenhang zwischen der Dauer bis zur Oralisierung in Tagen und der Größe der Blutzuckerfläche (AUC-BG); adjustiert nach dem initialen GCS .....	37
Abbildung 13:	Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Pneumonien und der Größe der Blutzuckerfläche (AUC-BG). Boxplot.....	38
Abbildung 14:	Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Infektionen generell und der Größe der Blutzuckerfläche (AUC-BG). Boxplot.....	38
Abbildung 15:	Zusammenhang zwischen der Liegedauer der ICP-Sonde in Tagen und der Größe der Blutzuckerfläche (AUC-BG).....	40
Abbildung 16:	Zusammenhang zwischen der Hirndruckfläche (AUC-ICP) mit RW 20 mmHg und der Blutzuckerfläche (AUC-BG) mit RW 4 mmol/l. ....	41

Abbildung 17: Zusammenhang zwischen der Hirndruckfläche (AUC-ICP) mit RW 25 mmHg und der Blutzuckerfläche (AUC-BG) mit RW 4 mmol/l. ....	41
Abbildung 18: Zusammenhang zwischen der Hirndruckfläche (AUC-ICP) mit RW 20 mmHg und der Blutzuckerfläche (AUC-BG) mit RW 4 mmol/l; Vergleich Diabetiker mit Nicht-Diabetikern .....	42
Abbildung 19: Zusammenhang zwischen Durchführung einer Dekompressionskraniektomie und der Größe der Blutzuckerfläche (AUC-BG) mit RW 4 mmol/l. ....	43
Abbildung 20: Zusammenhang zwischen Liegedauer der Patienten auf ITS in Tagen und der Größe der Blutzuckerfläche (AUC-BG) mit RW 4 mmol/l, adjustiert nach dem GCS .....	45
Abbildung 21: Zusammenhang zwischen Glasgow Outcome Score (GOS) und der Größe der Blutzuckerfläche (AUC-BG).....	47
Abbildung 22: Zusammenhang zwischen modified Rankin Scale (mRS) und der Größe der Blutzuckerfläche (AUC-BG) mit RW 4 mmol/l. ....	48
Abbildung 23: Unterschiede der Größe der Blutzuckerflächen mit den Referenzwerten 4 mmol/l, 8 mmol/l und 10 mmol/l beider Therapiegruppen im Vergleich.....	50
Abbildung 24: Vergleich der Dauer bis zur Oralisierung beider Therapiegruppen. ....	52
Abbildung 25: Absolute Anzahl der Infektionsereignisse beider Therapiegruppen im Vergleich. ...	53
Abbildung 26: Absoluter Anteil der Dekompressionskraniektomien beider Therapiegruppen im Vergleich. ....	56
Abbildung 27: Absoluter Anteil des Glasgow Outcome Scores (GOS) beider Therapiegruppen im Vergleich. ....	58
Abbildung 28: Absoluter Anteil des Glasgow Outcome Scores (GOS) dichotomisiert beider Therapieformen im Vergleich. ....	59
Abbildung 29: Histogramm für die Hirndruckfläche (AUC-ICP) mit dem RW 20 mmHg mit Normalverteilungskurve .....	70
Abbildung 30: Histogramm für die Hirndruckfläche (AUC-ICP) mit dem RW 20 mmHg mit Normalverteilungskurve nach logarithmischer Transformation .....	70



## **TABELLENVERZEICHNIS**

Tabelle 1.1:	Glasgow Coma Score (Teasdale and Jennett, 1974) .....	1
Tabelle 1.2:	Schweregradeinteilung des SHT nach GCS .....	2
Tabelle 1.3:	Intrakranielle Verletzungen - Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 mit der ICD10 S06, Anzahl (Statistisches Bundesamt, <a href="http://www.destatis.de">http://www.destatis.de</a> ) .....	2
Tabelle 2.1:	Einschlusskriterien der Studie .....	11
Tabelle 2.2:	Ausschlusskriterien der Studie .....	12
Tabelle 2.3:	Glasgow Outcome Score (GOS) (Jennett und Bond, 1975) .....	13
Tabelle 2.4:	Modified Rankin Scale (mRS) (Rankin, 1957; Green et al., 2010) .....	13
Tabelle 3.1:	Demographische Daten und Patientencharakteristik gesamt – vor Matching .....	21
Tabelle 3.2:	Demographische Daten und Patientencharakteristik gesamt - nach Matching .....	22
Tabelle 3.3:	Verlaufsparameter des gematchten Patientenkollektivs .....	23
Tabelle 3.4:	Outcome-Messwerte des gematchten Patientenkollektivs .....	24
Tabelle 3.5:	Einfluss der Eingangsvariablen auf die Blutzuckerfläche mit RW 4 mmol/l. Multiple lineare Regressionsanalyse .....	26
Tabelle 3.6:	Einfluss der Eingangsvariablen auf die Beatmungsdauer in Stunden. Multiple lineare Regressionsanalyse .....	26
Tabelle 3.7:	Einfluss der Eingangsvariablen auf den Gesamt-SAPS II. Multiple lineare Regressionsanalyse .....	27
Tabelle 3.8:	Einfluss der Eingangsvariablen auf die Dauer bis zur Oralisierung. Multiple lineare Regressionsanalyse .....	27
Tabelle 3.9:	Einfluss der Eingangsvariablen auf das Auftreten von Infektionen. Logistische Regressionsanalyse .....	28
Tabelle 3.10:	Einfluss der Eingangsvariablen auf die Notwendigkeit einer Dekompressionskraniektomie. Logistische Regressionsanalyse .....	28

Tabelle 3.11: Einfluss der Eingangsvariablen auf die ICP-Sondenliegedauer. Multiple lineare Regressionsanalyse.....	28
Tabelle 3.12: Einfluss der Eingangsvariablen auf die ICP-Fläche mit RW 20 mmHg. Multiple lineare Regressionsanalyse.....	29
Tabelle 3.13: Einfluss der Eingangsvariablen auf die ICP-Fläche mit RW 25 mmHg. Multiple lineare Regressionsanalyse.....	29
Tabelle 3.14: Einfluss der Eingangsvariablen auf die Aufenthaltsdauer auf Intensivstation (ITS). Multiple lineare Regressionsanalyse.....	30
Tabelle 3.15: Einfluss der Eingangsvariablen auf die Glasgow Outcome Scale (GOS). Logistische Regressionsanalyse.....	30
Tabelle 3.16: Einfluss der Eingangsvariablen auf die modified Rankin Scale (mRS). Logistische Regressionsanalyse.....	31
Tabelle 3.17: Dauer der kontrollierten Beatmung in Beziehung zur Größe der Blutzuckerfläche (AUC-BG) adjustiert nach GCS initial. Multiple lineare Regressionsanalyse.....	34
Tabelle 3.18: SAPS II in Beziehung zur Größe der Blutzuckerfläche (AUC-BG) adjustiert nach dem Alter der Patienten in Jahrzehnten. Multiple lineare Regressionsanalyse.....	36
Tabelle 3.19: Ernährungsform in Beziehung zur Größe der Blutzuckerfläche (AUC-BG) adjustiert nach dem initialen GCS. Multiple lineare Regressionsanalyse.....	36
Tabelle 3.20: Abhängigkeit der Infektionsrate von der Blutzuckereinstellung anhand der Größe der Blutzuckerfläche (AUC-BG). Mann-Whitney-U-Test.....	38
Tabelle 3.21: Einfluss der Blutzuckerfläche (AUC-BG RW 4 mmol/l) auf das Auftreten von Infektionen. Logistische Regressionsanalyse.....	39
Tabelle 3.22: Liegedauer der Hirndruckmesssonde in Beziehung zur Größe der Blutzuckerfläche (AUC-BG). Einfache lineare Regressionsanalyse.....	39
Tabelle 3.23: Größe der Hirndruckfläche (AUC-ICP mit RW 20mmHg) in Beziehung zur Größe der Blutzuckerfläche (AUC-BG). Einfache lineare Regressionsanalyse.....	41

Tabelle 3.24: Größe der Hirndruckfläche (AUC-ICP mit RW 25mmHg) in Beziehung zur Größe der Blutzuckerfläche (AUC-BG). Einfache lineare Regressionsanalyse. ....	41
Tabelle 3.25: Nicht-Diabetiker: Größe der Hirndruckfläche (AUC-ICP) mit RW 20mmHg in Beziehung zur Größe der Blutzuckerfläche (AUC-BG) mit RW 4 mmol/l. Einfache lineare Regressionsanalyse.....	42
Tabelle 3.26: Rate der Dekompressionskraniektomie in Beziehung zur Blutzuckereinstellung anhand der Größe der Blutzuckerfläche (AUC-BG) mit RW 4 mmol/l. Mann-Whitney-U-Test.....	43
Tabelle 3.27: Einfluss der Blutzuckerfläche (AUC-BG) mit RW 4 mmol/l auf die Rate an Dekompressionskraniektomien. Logarithmische Regressionsanalyse.....	44
Tabelle 3.28: Liegedauer der Patienten auf ITS und Größe der Blutzuckerfläche (AUC-BG) mit RW 4 mmol/l; adjustiert nach dem initialen GCS. Multiple lineare Regressionsanalyse.....	44
Tabelle 3.29: Vergleich des Blutzuckers (AUC-BG) mit RW 4 mmol/l bzgl. Glasgow Outcome Scores (GOS). Mann-Whitney-U-Test.....	46
Tabelle 3.30: Vergleich der Blutzuckerfläche (AUC-BG) mit RW 4 mmol/l bzgl. der modified Rankin Scale (mRS). Mann-Whitney-U-Test. ....	48
Tabelle 3.31: Größe der Blutzuckerflächen (AUC-BG) beider Therapiegruppen im Vergleich (Mediane, Grenzen, Perzentile). Mann-Whitney-U-Test.....	49
Tabelle 3.32: Anteil der kontrolliert beatmeten Patienten beider Therapiegruppen im Vergleich [n, (Prozent)]. $\chi^2$ -Test. ....	50
Tabelle 3.33: Beatmungsdauer in Stunden beider Therapiegruppen im Vergleich (Mediane, Grenzen, Perzentile). Mann-Whitney-U-Test. ....	51
Tabelle 3.34: SAPS II beider Therapiegruppen im Vergleich; Tagesdurchschnitt (Mediane, Grenzen, Perzentile). Mann-Whitney-U-Test. ....	51
Tabelle 3.35: Dauer bis zur Oralisierung in Tagen beider Therapiegruppen im Vergleich (Mediane, Grenzen, Perzentile). Mann-Whitney-U-Test. ....	52
Tabelle 3.36: Infektionsereignisse beider Therapiegruppen im Vergleich [n, (Prozent)]. $\chi^2$ -Test/Fisher's exact test. ....	53

Tabelle 3.37: Demographische Daten der Patienten beider Therapiegruppen mit Hirndruckmessung im Vergleich [n, (Prozent)]. $\chi^2$ -Test.....	54
Tabelle 3.38: Demographische Daten der Patienten beider Therapiegruppen mit Hirndruckmessung im Vergleich (Mediane, Grenzen, Perzentile). Mann-Whitney-U-Test.....	54
Tabelle 3.39: Hirndruckmanagement mittels ICP-Sonde sowie Größe der Hirndruckfläche (AUC-ICP) beider Therapiegruppen im Vergleich (Mediane, Grenzen, Perzentile). Mann-Whitney-U-Test. 55	
Tabelle 3.40: Rate der Dekompressionskraniektomien beider Therapiegruppen im Vergleich [n, (Prozent)]. $\chi^2$ -Test. ....	56
Tabelle 3.41: Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation sowie im Krankenhaus beider Therapiegruppen im Vergleich [Mediane, Grenzen, Perzentile]. Mann-Whitney-U-Test.....	57
Tabelle 3.42: Glasgow Outcome Score beider Therapiegruppen im Vergleich [n, (Prozent)]. $\chi^2$ -Test. ....	57
Tabelle 3.43: Glasgow Outcome Score unterteilt in GOS 4 + 5 und GOS 1 – 3 beider Therapiegruppen im Vergleich [n, (Prozent)]. $\chi^2$ -Test.....	58
Tabelle 3.44: Modified Rankin Scale unterteilt in „gut“ (mRS 0 - 3) und „schlecht“ (mRS 4 – 6) beider Therapiegruppen im Vergleich [n, (Prozent)]. $\chi^2$ -Test.....	59
Tabelle 3.45: Hypoglykämische Episoden beider Therapiegruppen im Vergleich [n, (Prozent)]. $\chi^2$ -Test. ....	60
Tabelle 3.46: Hyperglykämische Episoden beider Therapiegruppen im Vergleich [n, (Prozent)]. $\chi^2$ -Test. ....	61
Tabelle 3.47: Variablen mit signifikantem Einfluss auf das Outcome (Glasgow Outcome Score) bzw. signifikante Gruppenunterschiede; $\chi^2$ -Test: [n, (Prozent)]; Kruskal-Wallis-Test: [Mediane, Mittelwerte]. ....	63
Tabelle 3.48: Einfluss der Initialparameter auf das Outcome (Glasgow Outcome Score). Multiple lineare Regressionsanalyse.....	65

Tabelle 3.49: Einfluss der Interaktion zwischen initialem Glasgow Coma Score (GCS) und Blutzuckerfläche (AUC-BG) mit RW 4 mmol/l auf das Outcome (Glasgow Outcome Score). Multiple lineare Regressionsanalyse.....	66
Tabelle 3.50: Einfluss der Verlaufsparemeter auf das Outcome (Glasgow Outcome Score). Multiple lineare Regressionsanalyse.....	67
Tabelle 3.51: Einfluss der Initial- und Verlaufsparemeter auf das Outcome (Glasgow Outcome Score). Multiple lineare Regressionsanalyse.....	68
Tabelle 3.52: Einfluss der Verlaufsparemeter auf die Hirndruckfläche (AUC-ICP) mit RW 20 mmHg – signifikante Verlaufsparemeter. Einfache lineare Regressionsanalyse.....	71
Tabelle 3.53: Einfluss der Verlaufsparemeter auf den Hirndruck. Multiple lineare Regressionsanalyse.....	72
Tabelle 5.1: Einflussfaktoren auf das Outcome hinsichtlich GOS.....	O
Tabelle 5.2: Auswirkungen der Initialparemeter auf den Hirndruck (AUC-ICP RW 20 mmHg). Einfache lineare Regression, Mann-Whitney-U-Test. ....	P
Tabelle 5.3: SAPS II-Score: Variablen im Score.....	P

## ANLAGEN

### PATIENTENDATENBLATT

Zur Erfassung aller für die Studie notwendigen Daten wurde ein Patientenbogen erstellt, der für jeden einzelnen Patienten ausgefüllt wurde. Anschließend diente er als Grundlage für die Übertragung der Daten in das Statistikprogramm SPSS 16.0.

Patientendaten SHT					
COPRA-Nr.:					
Name:			Pat.Nr.:		
			Fall Nr.:		
Geschlecht:	m	w			
Alter:			Geburtsdag:		
Diabetiker:	nein	ja			
<b><u>Aufnahme-Charakteristik:</u></b>					
Aufnahmedatum:					
BZ-Wert:					
GCS:					
SAPS II:					
Initial-OP:	nein	ja	Tag nach Iktus:		
	Art:				
<b><u>Verlauf:</u></b>					
AUC-BG:	4		7		8
Hyperglykämie (> 10 mmol/l):		ja	nein		10
Hypoglykämie (< 3,1 mmol/l):		ja	nein		
ICP-Sonde:		ja	nein		Tage
AUC-ICP:	20		25		30
Beatmungsdauer kontrolliert in h:			h		
SAPS II:	gesamt:			Durchschnitt:	
Ernährungsart:	parenteral		Sonde	oral	
				(in Tagen)	
Infektionen:	Pneumonie	Sepsis	HWI	Wundinfektion	Andere
Dekompressionskraniektomie:		nein	ja	Tag nach Iktus:	
<b><u>Entlassung/Verlegung:</u></b>					
(Ausgangsscharakteristik)					
Dauer auf ITS:				Tage	
Dauer im KH:				Tage	
Glasgow Outcome Scale:					
modified Ranking Scale:					
Besonderheiten/Sonstiges:					

## TABELLEN

Tabelle 5.1: Einflussfaktoren auf das Outcome hinsichtlich GOS

Variable		GOS					p-Wert	Korrelationskoeffizient
		1	2	3	4	5		
<b>Alter</b> [Jahre, Mittelwert $\pm$ SD]		69,5 $\pm$ 16,2	57,1 $\pm$ 20,0	55,4 $\pm$ 20,7	48,2 $\pm$ 21,8	45,4 $\pm$ 13,2	< 0.05	-0,270
<b>GCS initial</b> [Mittelwert $\pm$ SD]		7,0 $\pm$ 4,9	7,1 $\pm$ 3,5	7,7 $\pm$ 4,1	10,1 $\pm$ 4,4	11,9 $\pm$ 4,0	< 0.05	0,325
<b>SAPS II initial</b> [Mittelwert $\pm$ SD]		58,5 $\pm$ 13,9	50,6 $\pm$ 12,8	46,3 $\pm$ 13,7	38,2 $\pm$ 13,5	32,0 $\pm$ 12,3	< 0.001	-0,430
<b>AUC-BG RW 4 mmol/l</b> [Mittelwert $\pm$ SD]		46,2 $\pm$ 16,5	75,5 $\pm$ 30,4	71,1 $\pm$ 41,0	44,9 $\pm$ 15,9	28,7 $\pm$ 14,9	< 0.001	-0,301
<b>Hyperglykämie RW 10 mmol/l</b> [Mittelwert $\pm$ SD]		11 (100%)	35 (89,7%)	43 (86,0%)	11 (57,9%)	7 (63,6%)	< 0.05	-0,296
<b>ICP-Sondenliegedauer</b> [Tage, Mittelwert $\pm$ SD]		8,0 $\pm$ 3,4	10,9 $\pm$ 5,1	9,0 $\pm$ 3,9	8,3 $\pm$ 4,1	3,9 $\pm$ 2,3	< 0.05	-0,276
<b>AUC-ICP RW 20 mmHg</b> [Mittelwert $\pm$ SD]		21,4 $\pm$ 12,9	18,4 $\pm$ 27,3	8,7 $\pm$ 18,6	2,3 $\pm$ 3,0	3,1 $\pm$ 5,2	< 0.05	-0,353
<b>AUC-ICP</b> [n, (Prozent)]	< 25 mmHg	0 (0%)	6 (21,4%)	3 (11,5%)	2 (22,2%)	4 (57,1%)	< 0.05	-0,310
	25 – 30 mmHg	0 (0%)	3 (10,7%)	7 (26,9%)	3 (33,3%)	1 (14,3%)		
	> 30 mmHg	8 (100%)	19 (67,9%)	16 (61,5%)	4 (44,4%)	2 (28,6%)		
<b>Pneumonie</b> [n, (Prozent)]		9 (81,8%)	31 (79,5%)	30 (60,0%)	7 (36,8%)	3 (27,3%)	= 0.001	-0,360
<b>Infektion generell</b> [n, (Prozent)]		10 (90,9%)	35 (89,7%)	38 (76,0%)	9 (47,4%)	4 (36,4%)	< 0.001	-0,383
<b>SAPS II gesamt</b> [Mittelwert $\pm$ SD]		474,8 $\pm$ 260,0	497,8 $\pm$ 337,3	478,5 $\pm$ 410,9	380,0 $\pm$ 299,9	182,9 $\pm$ 87,5	< 0.05	-0,285
<b>Dauer bis Oralisierung</b> [Tage, Mittelwert $\pm$ SD]		13,6 $\pm$ 5,4	23,6 $\pm$ 9,9	19,6 $\pm$ 11,4	8,8 $\pm$ 7,5	4,5 $\pm$ 4,6	< 0.001	-0,390
<b>Beatmungsdauer</b> [Stunden, Mittelwert $\pm$ SD]		190,7 $\pm$ 95,0	177,5 $\pm$ 93,3	143,8 $\pm$ 106,2	80,4 $\pm$ 84,2	44,8 $\pm$ 46,8	< 0.001	-0,448
<b>Aufenthaltsdauer auf ITS</b> [Tage, Mittelwert $\pm$ SD]		13,0 $\pm$ 4,3	18,8 $\pm$ 7,5	18,5 $\pm$ 8,7	13,8 $\pm$ 5,6	9,2 $\pm$ 2,4	< 0.001	-0,219
<b>Aufenthaltsdauer im Krankenhaus</b> [Tage, Mittelwert $\pm$ SD]		13,0 $\pm$ 4,3	19,6 $\pm$ 7,3	20,1 $\pm$ 8,5	18,2 $\pm$ 6,7	13,8 $\pm$ 4,1	< 0.05	-0,010

GOS: 1 = Tod, 2 = Wachkoma, persistierender vegetativer Zustand, 3 = schwere Behinderung (Hemiparese, Füttern), 4 = leichte Behinderung (Bewegen Zimmerebene), 5 = gute Erholung (uneingeschränkte Bewegung); AUC-BG = Area under the Curve der Blutglukose; AUC-ICP = Area under the Curve des intrakraniellen Drucks, RW = Referenzwert

Tabelle 5.2: Auswirkungen der Initialparameter auf den Hirndruck (AUC-ICP RW 20 mmHg). Einfache lineare Regression, Mann-Whitney-U-Test.

Log-Modell	R <sup>2</sup>	p-Wert	Regressions- koeffizient B	Ordinatenabschnitt a (Konstante)		95%-Konfidenzintervall für B	
						Untergrenze	Obergrenze
Alter	0,004	n.s.	-0,003	0,581		-0,014	0,008
GCS initial	0,000	n.s.	-0,002	0,458		-0,055	0,051
SAPS initial	0,028	n.s.	-0,011	0,947		-0,027	0,004
BZ initial	0,000	n.s.	-0,004	0,477		-0,088	0,080
Modell	n	p-Wert	Median	Grenzen		Perzentile	
				Min.	Max.	25%	75%
Geschlecht m/w	60/18	n.s.	3,4/2,6	0,0/0,03	118,5/28,4	0,40/0,15	14,10/15,14
Therapieform IITG/CTG	47/31	n.s.	2,3/3,5	0,0/0,0	69,4/118,5	0,25/0,67	10,45/16,14
Initial-OP j/n	57/21	n.s.	3,5/1,9	0,0/0,1	118,5/70,5	0,25/0,40	15,9/8,4
Diabetes mellitus j/n	14/64	n.s.	2,6/3,2	0,0/0,0	48,8/118,5	0,33/0,30	8,22/14,67

Abhängige Variable: AUC-ICP mit RW 20 mmHg

## SAPS II – SCORE

Der Simplified Acute Physiology Score wurde 1984 entwickelt (Le Gall et al., 1984) um ein weniger aufwendigeres System zum Management und Mortalitätsvergleich von intensivpflichtigen Patienten für klinische Studien zu erlangen. 1993 wurde der SAPS nochmals überarbeitet (Le Gall et al., 1993) und somit entstand der SAPS II mit 17 Variablen: Alter, 12 physiologische Parameter, die Aufnahmeart und 3 Grunderkrankungen. Je größer der Wert des SAPS II-Scores ist, desto schlechter ist der klinische Zustand des Patienten.

Tabelle 5.3: SAPS II-Score: Variablen im Score

Variablen	
Alter	Leukozyten
Systolischer Blutdruck	Serum Kalium
Körpertemperatur	Serum Natrium
Urinausscheidung	Serum Bikarbonat
Vorerkrankungen	Bilirubin
Aufnahmeart	GCS
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> bei beatmeten Patienten	Serum Harnstoff oder Harnstoff-Stickstoff



## VOTUM DER ETHIKKOMMISSION

## UNIVERSITÄT LEIPZIG

Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät  
der Universität Leipzig

Vorsitzender: Professor Dr. R. Preiß

Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig  
Institut für Klinische Pharmakologie, Härtelstraße 16-18, 04107 Leipzig

**Vorsitzender:**

Prof. Dr. R. Preiß  
Institut für Klinische  
Pharmakologie

**Mitglieder:**

Prof. Dr. Dr. Bernhard Frerich  
Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie  
Kieferchirurgische Poliklinik

Prof. Dr. Derk Olthoff  
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie

Prof. Dr. Martin Petzoldt  
Institut für Systematische Theologie

Prof. Dr. Dr. Ortrun Riha  
Karl-Sudhoff-Institut für Geschichte der Medizin und der Naturwissenschaften

Prof. Dr. Peter Schneider  
Herzzentrum Leipzig GmbH  
Universitätsklinik für Kinderkardiologie

Prof. Arnd Schultheiß  
Maler und Graphiker/Kultursenator

Prof. Dr. V. Schuster  
Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche

Tzscharschuch, Doreen  
Justiziarin

**Die Auswirkungen der intensivierten Insulintherapie auf den intensivmedizinischen Verlauf und das Behandlungsergebnis von Patienten mit mittlerem/schwerem Schädel-Hirn-Trauma und spontaner aneurysmatischer Subarachnoidalblutung**

➤ Professor Dr. med. J. Meixensberger, Dr. med. C. Renner – Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Leipzig AöR

**Unsere Bearbeitungs-Nr. 145-2008 (Bitte stets angeben!)**

Die genannte Studie wurde von der Ethik-Kommission an der Universität Leipzig unter ethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und juristischen Gesichtspunkten geprüft.

Das Gutachten kann die uneingeschränkte Zustimmung, die Darlegung von Empfehlungen und Forderungen oder die Ablehnung der Studie in der vorliegenden Fassung beinhalten (siehe Seite 2). Eine Empfehlung soll auf die moralische Verantwortung hinweisen und in Freiheit und Verantwortung zur Änderung bzw. Erweiterung des Versuchsplanes anregen.

Eine zur Forderung erhobene Stellungnahme der Kommission hat zur Folge, dass die Zustimmung der Kommission für die Durchführung der vorgelegten Studien an die Erfüllung dieser Forderung(en) durch den verantwortlichen Studienleiter gebunden ist.

Die Ethik-Kommission bestätigt, dass ihre Zusammensetzung und Arbeitsweise den gesetzlichen Vorschriften bzw. relevanten ICH-GCP-Empfehlungen zur Nutzen-Risiko-Abwägung von wissenschaftlichen Untersuchungen am Menschen entspricht.

**UNIVERSITÄT LEIPZIG****Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät  
der Universität Leipzig**

Vorsitzender: Professor Dr. R. Preiß

Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig  
Institut für Klinische Pharmakologie, Hartelstraße 16-18, 04107 Leipzig**Die Auswirkungen der intensivierten Insulintherapie auf den intensivmedizinischen Verlauf und das Behandlungsergebnis von Patienten mit mittlerem/schwerem Schädel-Hirn-Trauma und spontaner aneurysmatischer Subarachnoidalblutung**

➤ Professor Dr. med. J. Meixensberger, Dr. med. C. Renner – Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Leipzig AöR

---

**Unsere Bearbeitungs-Nr. 145-2008 (Bitte stets angeben!)**

---

Die Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig erhebt keine berufsethischen und wissenschaftlichen Bedenken gegen die Durchführung des beantragten Studienanliegens.

Die Kommission bittet, im Falle des Auftretens schwerwiegender unerwünschter Reaktionen hierüber informiert zu werden. Dies sollte in Verbindung mit einer Stellungnahme des Leiters der Klinischen Prüfung geschehen, unter dem Aspekt, ob aus dessen Sicht die Nutzen-/Risiko-Relation des Vorhabens verändert ist.

Leipzig, 5. Juni 2008

  
Professor Dr. R. Preiß  
Vorsitzender der Ethik-Kommission  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig

**Bei Vorlage von überarbeiteten Unterlagen sind sämtliche Änderungen deutlich kenntlich zu machen. Andernfalls erfolgt keine Bearbeitung durch die Ethik-Kommission.**

**ERKLÄRUNG ÜBER DIE EIGENSTÄNDIGE ABFASSUNG DER ARBEIT**

Hiermit erkläre ich, Martina Bötzel, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

.....  
Datum

.....  
Unterschrift

**LEBENS LAUF**



## **DANKSAGUNG**

Herrn Prof. Dr. Jürgen Meixensberger danke ich für die Vergabe der Promotion, das damit entgegengebrachte Vertrauen und die Gewährleistung der Rahmenbedingen für diese Arbeit.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. Christof Renner für die gute Betreuung und die Hilfestellung bei der Anfertigung der Promotion.

Ich danke Herrn Dr. Uwe Pilz für die Unterstützung bei der Integration der Hirndruck- und Blutzuckerwerte und Dr. Thomas Keller für die Hilfestellung in statistischen Fragen.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich vor allem bei meiner Oma Ilse, Katharina Nett und Norman Tyras für das mühevolle und detaillierte Korrekturlesen.

Meinem Partner, meiner Familie, Freunden und Kollegen danke ich herzlich für die Geduld und liebevolle Motivation.

Mein größter Dank gilt Jana.